



TESIS DOCTORAL:

Impacto del shock durante la fase de resucitación en la mortalidad de enfermos con Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

Doctorando:

José Antonio Valero-Sánchez-Concha Delgado

Bajo la dirección:

**Dr. José Ángel Lorente Balanza
Dra. Nuria Fernández Monsalve**

Madrid, 2017

AGRADECIMIENTO

Quiero dar las gracias:

- A los pacientes que son mi motivación para estudiar e investigar. Ellos son el centro sobre el que gira mi deseo de mejorar profesionalmente cada día.
- A la Unidad de Grandes Quemados (UGQ) del Hospital Universitario de Getafe por ser la fuente de todos los pacientes de este estudio, a su personal por su entrega diaria en el cuidado del paciente con NET, trabajo realizado con amor y precisión, apoyando siempre al paciente y a sus familias.
- Al doctor José Ángel Lorente Balanza, jefe de la Unidad de Terapia Intensiva y UGQ del Hospital Universitario de Getafe, por guiarme en cada momento de mi tesis, enseñándome donde debía ir a cada instante, siempre con una sonrisa, con una palabra de afecto, con una capacidad de entrega y dedicación constante a lo largo de los años que hemos dedicado a este estudio.
- A la doctora Nuria Fernández Monsalve por su disposición y entrega, trabajadora incansable que ha estado siempre trabajando en equipo durante todos los momentos del estudio, haciendo con su experiencia que las cosas parecieran más sencillas.
- A la memoria de mi Padre y Abuelo, me hubiera gustado compartir con ellos este momento, darles un abrazo y agradecerles que desde pequeño me enseñaran con su ejemplo la actitud del médico, sin sus continuas enseñanzas no sería lo que soy.
- A mi Madre por estar siempre a mi lado apoyándome y enseñándome a ser positivo ante la adversidad.
- A mi esposa Gloria, por estar cuando no puedo estar, uniendo la familia.
- A mis niñas quiero dedicarles mi esfuerzo. A Sara la mayor que esto pueda servirle como muestra de los frutos que deja la constancia, a mi pequeña Laura para que entienda que las ausencias son parte de la profesión de su padre, que cada vez que nos entregamos a nuestra profesión médica somos menos nuestros y más ausentes de nuestro hogar, pero son los seres queridos la fuente inagotable de nuestra fortaleza.
- A toda mi familia, a mis amigos y compañeros por siempre estar ahí haciendo que todo sea más sencillo.

Gracias a todos otra vez.

“La motivación debe de ser una fuerza que emane de nuestro interior, que crezca de nuestras convicciones y que sea inaccesible al desaliento. Nunca se debe dejar seducir por el ego del reconocimiento externo”. José Antonio Valero

INDICE

0. Resumen.....	8
1. Introducción	13
1.1 Definición y características clínicas.....	13
1.2 Epidemiología.....	14
1.3 Etiología.....	16
1.4 Presentación clínica.....	18
1.5 Fisiopatología.....	20
1.6 Mecanismo celular.....	21
1.7 Diagnóstico.....	24
1.8 Tratamiento.....	25
1.9 Shock.....	27
1.10 Fisiopatología del Shock.....	28
1.11 Fallo multiorganico multiple (MOF).....	29
1.12 Fisiopatología del MOF	30
1.13 Evaluación del MOF: Escala del SOFA.....	32
1.14 Respuesta inflamatoria sistémica en el paciente crítico.....	35
1.15 Impacto, pronóstico y mortalidad del shock en el paciente crítico.....	37
1.16 Fisiopatología del MOF en el paciente quemado: similitudes con el NET.....	40
1.17 MOF en el NET.....	45
2.- Justificación.....	47
3.- Hipotesis.....	49
4.- Objetivos.....	49
5.- Material y método.....	51
5.1 Tipo de estudio.....	51
5.2 Ambito de estudio.....	51
5.3 Período del estudio.....	51
5.4 Sujetos de estudio.....	51
5.5 Metodología.....	52
5.6 Definiciones.....	55
5.7 Metodología y estadística.....	57
5.8 Otras consideraciones.....	59
5.9 Consideraciones éticas.....	59
6.- Resultados.....	61
6.1 Características población.....	61
6.1.1 Características generales.....	61
6.1.2 Mortalidad.....	64
6.1.3 Disfunción multiorgánica.....	66
6.1.4 Resucitación con fluidos.....	69
6.1.5 Variables bioquímicas sensibles a la resucitación.....	71
6.2 Comparación Supervivientes y no supervivientes.....	72
6.2.1 Características generales.....	72
6.2.2 Disfunción de órganos.....	76
6.2.3 Resucitación con fluidos.....	83
6.2.4 Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación.....	89
6.3 Variables relacionadas con la resucitación y mortalidad.....	92
6.4 Características de los pacientes con disfunción vascular.....	100
6.4.1 Características generales.....	100
6.4.2 Características de la disfunción de órganos.....	102
6.4.3 Características de la resucitación: Fluidos administrados.....	107
6.4.4 Características de la resucitación: Variables bioquímicas.....	110
6.5 Utilidad de las variables relacionadas con la resucitación para la estratificación del riesgo.....	111
7. Discusión.....	118
7.1 Principales hallazgos del presente estudio.....	118
7.2 Características de los pacientes.....	118
7.3 Patrones de mortalidad	119
7.4 Disfunción de órganos y resucitación.....	121
7.5 Relación de la resucitación con la mortalidad.....	124

7.6 Relación de la disfunción cardiovascular con la mortalidad.....	126
7.7 Concepto de resucitación inadecuada.....	128
7.8 Limitaciones.....	129
7.9 Síntesis discusión.....	130
8. Conclusiones.....	132
9- Referencias bibliográficas.....	135
10. Anexos.....	154
10.1 Glosario de tablaas.....	154
10.2 Glosario figuras.....	154
10.3 Protocolo manejo inicial de los pacientes con sospecha de NET en la UGQ.....	157

0. RESUMEN

ANTECEDENTES. La relación entre la resucitación y el desarrollo de disfunción de órganos con ciertos desenlaces está bien establecida en el enfermo crítico en general y en el enfermo quemado crítico en particular. Los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica (NET) se asemejan a los pacientes quemados en su fisiopatología (relacionada con la pérdida cutánea extensa) y son tratados óptimamente en unidades de grandes quemados. Sin embargo, el patrón de disfunción de órganos y de resucitación, y su relación con la mortalidad, no han sido estudiados previamente.

OBJETIVOS. (1) Definir los patrones de mortalidad en pacientes con NET. (2) Describir el patrón de resucitación de pacientes con NET y estudiar su relación con la mortalidad. (3) Identificar las variables relacionadas con la resucitación que mejor discriminan la mortalidad. (4) Comparar el comportamiento discriminativo de las variables relacionadas con la resucitación con el de otras variables pronósticas en uso común. (5) Estudiar la relación entre la administración de noradrenalina durante la fase de resucitación y desenlaces desfavorables como la disfunción de órganos subsiguiente y la mortalidad. (6) Proponer criterios que definan una resucitación inadecuada en pacientes con NET.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de NET. Se recogieron las variables demográficas y clínicas pertinentes para valorar la disfunción de órganos durante los días 0-3 y la resucitación (fluidos, equilibrio ácidos-base). Las variables cualitativas y continuas se compararon, respectivamente, con la prueba de la Chi cuadrado y de la U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis estimativo multivariante de regresión logística para estimar la asociación de las variables de interés. La fuerza de la asociación se midió mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95%. Las variables se presentan como porcentaje (variables cualitativas) o como mediana y rango intercuartil (variables continuas). Los datos se trataron de forma disociada reversiblemente, de acuerdo con el Comité Ético de Investigación Clínica.

RESULTADOS. Se estudiaron 84 pacientes (edad 50 [34-67] años, superficie cutánea afectada 75 [50-90]%), APACHE II 13 [11-16], mortalidad 16 casos [19%]). Dos pacientes fallecieron ≤ 72 h tras el ingreso, y 14 fallecieron posteriormente. Entre los **pacientes no supervivientes de forma precoz** (n=2), el SOFA (días 0-3) fue marcadamente superior al SOFA del resto de los pacientes (n=82), y se apreció disfunción de todos los órganos (cardiovascular, respiratorio, renal, hepático y

hematológico). El tiempo de traslado al centro especializado fue mayor en los no supervivientes de forma precoz que en el resto de los pacientes. Entre los **pacientes no supervivientes de forma tardía** (n=14), el SOFA (días 0-3) fue mayor que el SOFA de los supervivientes (n=68), pero la diferencia entre los grupos fue menor que en el caso de los no supervivientes precoces. Entre pacientes no supervivientes de forma tardía, las disfunciones (siempre durante los días 0-3) cardiovascular y respiratoria fueron factor de riesgo de mortalidad, mientras que las disfunciones renal, hepática y hematológica no se asociaron con la mortalidad. La administración de una mayor cantidad de fluidos (ingresos, balance [ingresos-diuresis], y ratio [ingresos/diuresis]) se asoció con la mortalidad. Sin embargo, tras normalizar estas variables (ingresos, balance, ratio) de acuerdo con la superficie cutánea afectada, esta relación se perdió. Entre las variables relacionadas con la resucitación, la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) se relacionaron más con la mortalidad, con una capacidad de discriminación comparable a la del APACHE II. Los pacientes que recibieron noradrenalina durante la fase de resucitación (i.e., aquellos con SOFA cardiovascular >2) presentan subsiguientemente mayor disfunción de órganos y mayor mortalidad.

CONCLUSIONES. (1) Los pacientes con NET que fallecen obedecen a dos patrones de características clínicas y fisiopatológicas bien diferenciadas. (2) Una mayor administración de fluidos durante la fase de resucitación no se relaciona con una mayor mortalidad si se considera la superficie cutánea afectada. (3) La ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) son, entre todas las variables relacionadas con la resucitación, las que poseen las mejores propiedades discriminativas de mortalidad. (4) La ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) discriminan la mortalidad con las mismas características que otras variables aceptadas como pronósticas (como el APACHE II, SAPS II, y SOFA). (5) Los pacientes que reciben noradrenalina durante la fase de resucitación presentan subsiguientemente mayor disfunción de órganos y mayor mortalidad. (6) Se proponen como criterios de resucitación inadecuada una ratio ingresos/diuresis elevada, un pH arterial disminuido, y la necesidad de administración de noradrenalina durante la fase de resucitación. Los valores propuestos para las variables continuas son 3,751 ml/kg/h (día 2) y 7,375 (día 1) para la ratio y el pH arterial, respectivamente.

ABSTRACT

BACKGROUND. The relationship between resuscitation and the development of organ dysfunction with certain outcomes is well established in the critical patient in general and in the critically ill patient in particular. Patients with toxic epidermal necrolysis (NET) resemble patients burned in their pathophysiology (related to extensive skin loss) and are treated optimally in large burn units. However, the pattern of organ dysfunction and resuscitation, and its relationship with mortality, have not been previously studied.

OBJECTIVES. (1) Define mortality patterns in patients with NET. (2) Describe the pattern of resuscitation of patients with NET and study their relationship with mortality. (3) To identify the variables related to resuscitation that best discriminate mortality. (4) To compare the discriminative behavior of variables related to resuscitation with that of other prognostic variables in common use. (5) To study the relationship between noradrenaline administration during the resuscitation phase and unfavorable outcomes such as subsequent organ dysfunction and mortality. (6) To propose criteria that define an inadequate resuscitation in patients with NET.

MATERIAL AND METHODS. We reviewed retrospectively the medical records of patients with the diagnosis of NET. The relevant demographic and clinical variables were collected to assess organ dysfunction during days 0-3 and resuscitation (fluid, acid-base balance). The qualitative and continuous variables were compared, respectively, with the Chi square test and the Mann-Whitney U test. A multivariate logistic regression analysis was performed to estimate the association of the variables of interest. The strength of the association was measured by the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval. The variables are presented as percentage (qualitative variables) or as median and interquartile range (continuous variables). The data were treated reversibly dissociated, according to the Ethical Committee of Clinical Research.

RESULTS. We studied 84 patients (age 50 [34-67] years, skin surface affected 75 [50-90]%), APACHE II 13 [11-16], mortality 16 cases [19%]). Two patients died ≤ 72 h after admission, and 14 died later. Among the patients who did not survive early ($n = 2$), the SOFA (days 0-3) was markedly superior to the SOFA of the rest of the patients ($n = 82$), and dysfunction of all organs (cardiovascular, respiratory, Renal, hepatic and hematological). The time of transfer to the specialized center was higher in the non-survivors early than in the rest of the patients. Among non-survivors late ($n = 14$), SOFA (days 0-3) was greater than the survivors' SOFA ($n = 68$), but the difference

between groups was lower than in the case of Not early survivors. Among late non-survivors, cardiovascular and respiratory dysfunctions (always 0-3) were a risk factor for mortality, whereas renal, hepatic and hematologic dysfunctions were not associated with mortality. The administration of more fluid (income, balance [income-diuresis], and ratio [income / diuresis]) was associated with mortality. However, after normalizing these variables (income, balance, ratio) according to the affected skin surface, this relationship was lost. Among the variables related to resuscitation, the income / diuresis ratio (day 2) and arterial pH (day 1) were more related to mortality, with a discrimination capacity comparable to that of APACHE II. Patients receiving noradrenaline during the resuscitation phase (i.e., those with cardiovascular SOFA > 2) subsequently exhibit increased organ dysfunction and increased mortality.

CONCLUSIONS. (1) Patients with OSD who die are obeyed by two well-differentiated clinical and pathophysiological characteristics. (2) Increased fluid administration during the resuscitation phase is not related to increased mortality if the affected skin surface is considered. (3) The income / diuresis ratio (day 2) and arterial pH (day 1) are, among all variables related to resuscitation, those with the best discriminative properties of mortality. (4) The income / diuresis ratio (day 2) and the arterial pH (day 1) discriminate mortality with the same characteristics as other variables accepted as forecasts (such as APACHE II, SAPS II, and SOFA). (5) Patients receiving noradrenaline during the resuscitation phase subsequently exhibit increased organ dysfunction and increased mortality. (6) Inadequate resuscitation criteria are proposed as a high income / diuresis ratio, a decreased arterial pH, and the need to administer

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Definición y características clínicas

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una reacción adversa mucocutánea severa que se caracteriza por necrosis extensiva y desprendimiento de grandes superficies de epidermis, en porcentajes superiores al 30% de la superficie corporal (1,2). Esta condición se considera como un agravamiento del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), del que únicamente se diferencia por su severidad. La superficie de epidermis desprendida en el caso de SSJ es inferior al 10%. En los casos en los que la superficie desprendida se encuentra entre el 10 y el 30% se habla de una condición mixta NET/SSJ (3). SSJ/NET son dos patologías muy graves debido también a las elevadas tasas de morbilidad y de mortalidad severa, que van desde menos del 10% en los pacientes con SSJ a más del 40% en los pacientes con NET (figura 1) (4,5).



FIGURA 1. Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) en torso con erosiones en la mucosa oral.

La historia de la identificación de NET comenzó con la descripción, por primera vez en 1922, del SSJ, que fue caracterizado como un síndrome mucocutáneo agudo en dos niños. Esta patología se definió a través de diversos síntomas como conjuntivitis purulenta severa, estomatitis severa con necrosis extensa de la mucosa y máculas purpúricas, así como por el reconocimiento de ser una enfermedad mucocutánea severa con un curso prolongado y un resultado potencialmente letal que en la mayoría de los casos es inducido por fármacos y debe distinguirse del eritema multiforme mayor, ya que algunos estudios clínicos han demostrado que este término no debe utilizarse para describir al SSJ (3,6).

Posteriormente, en 1956, Alan Lyell describió a cuatro pacientes con una erupción parecida al escaldado de la piel y a la que denominó necrólisis epidérmica tóxica (6). La profundización en la caracterización de este síndrome en los años

siguientes mostró que la NET estaba inducida por fármacos y que ciertos medicamentos como sulfonamidas, pirazolonas, barbitúricos y antiepilépticos eran los desencadenantes más frecuentes de esta condición. En la actualidad, SSJ y NET son considerados como dos condiciones dentro de un continuo de reacciones cutáneas adversas graves que únicamente se diferencian en el grado de afectación de la epidermis (Tabla 1) (3).

	SSJ	NET
LESIONES	Dos o más territorios mucosos afectados	Grandes zonas cutáneas denudadas
ASPECTO HISTOLOGICO	Necrolisis epidérmica focal	Zonas extensas de necrosis epidérmica

Tabla 1. Diagnóstico diferencias del Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET)

1.2 Epidemiología

La incidencia estimada de NET, incluyendo la condición de solapamiento con SSJ es muy variable, con valores que oscilan entre 0,93 y 1,89 casos por millón de habitantes, según dos estudios de prevalencia realizados en Alemania (7,8). Otros autores también han encontrado cifras similares en Estados Unidos, con una incidencia de 1,9 casos de NET por cada millón de habitantes (9). Las tasas de incidencia más bajas fueron reportadas por Chan et al en Singapur, con una incidencia de 1,4 casos por millón de habitantes, siendo casi el doble de frecuente en mujeres que en hombres, con un ratio de 7:13 (10). A partir de los datos del Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Adversas Severas (RegiSCAR), cuyo objetivo es reducir los costes médicos y económicos que conllevan este tipo de reacciones sobre la salud pública y fomentar el uso seguro de los fármacos, se sabe que la condición SSJ es más común que la NET, así como que ambos tipos de necrólisis epidérmica son más frecuentes en la población de mujeres que en la de hombres (11). En los Estados Unidos se ha llevado a cabo un estudio sobre una amplia muestra de pacientes que incluye el 20% de todas las hospitalizaciones (The Nationwide Inpatient Sample 2009-2012) en el que se ha observado que la incidencia para SSJ es de 9,2 casos por millón, de 1,6 casos por millón para SSJ/NET y de 1,9 casos por millón para NET (12). Un estudio reciente ha analizado los datos procedentes de la base de datos del National Health Insurance de Corea del Sur durante los años 2009 a 2013, encontrando una incidencia en 2013 para SSJ de 5,89 casos por millón y de 1,53 casos por millón para NET (13).

SSJ y NET son dos condiciones graves y potencialmente mortales. La tasa promedio de mortalidad para SSJ se sitúa entre el 1 al 5%, siendo de entre el 25-35% para pacientes de NET (1). Estas cifras son aún mayores para determinados grupos de pacientes, como las personas mayores o aquellas en las que se ha producido el desprendimiento en una gran superficie de la epidermis (1). Un estudio realizado sobre la base de los datos recopilados por la cohorte RegiSCAR ha encontrado una tasa de mortalidad del 23% (IC95%: 19-27%) a las 6 semanas y del 34% (IC95%: 30-39%) a 1 año (11). La severidad de la reacción es un factor de riesgo para la mortalidad en los primeros 90 días desde el inicio de la enfermedad, mientras que la edad es el principal factor de riesgo a partir de ese momento (11). La tasa de mortalidad calculada en la muestra The Nationwide Inpatient Sample 2009-2012 de Estados Unidos es menor que la reportada a partir del estudio RegiSCAR, con una mortalidad media ajustada del 4,8% para SSJ, 19,4% para SSJ/NET y 14,8% para NET (12).

Entre los factores de riesgo que se han asociado con una mayor incidencia de SSJ/NET se encuentran la edad. Aunque normalmente se ha relacionado una edad más avanzada con una mayor incidencia de estas enfermedades (11), los hallazgos de los estudios epidemiológicos son controvertidos. El estudio realizado sobre la muestra The Nationwide Inpatient Sample 2009-2012 en Estados Unidos (Hsu et al 2016) muestra una menor OR en los grupos de edad entre 40-59 años (OR: 0,83; IC95%: 0,79-0,88), 60-79 años (OR: 0,67; IC95%: 0,63-0,71) y más de 80 años (OR: 0,47; IC95%: 0,44-0,51) en comparación con el grupo entre 18-39 años. Sin embargo, los datos procedentes del National Health Insurance de Corea del Sur indican que la incidencia es superior en los grupos de edad más alta, donde el grupo de edad entre 20-29 años presentó una tasa de 0,6 por millón (IC95%: 0,14-1,07) frente a 5,0 por millón en las personas con edades de 70 años o más (IC95%: 3,68-6,37) (13). El sexo es otro factor de riesgo sociodemográfico relacionado con la incidencia de SSJ/NET, correspondiendo a las mujeres un riesgo más alto de padecer esta condición (OR: 1,27; IC95%: 1,23-1,31) (12). SSJ/NET también parece estar asociado con la raza, siendo la incidencia significativamente superior en asiáticos (OR: 3,27; IC95%: 3,02-3,54), negros (OR: 2,01; IC95%: 1,92-2,10), americanos nativos (OR: 1,39; IC95%: 1,16-1,68), hispanos (OR: 1,20; IC95%: 1,13-1,28) y otras razas (OR: 1,59; IC95%: 1,44-1,74) (12).

Ciertas enfermedades infecciosas, como es el caso del VIH, pueden tener un impacto en la incidencia de la NET. En la población de personas VIH-positivas se estima que la incidencia anual es aproximadamente 1000 veces mayor que en la población general, con aproximadamente 1-2 casos por cada mil pacientes VIH-positivos (14). Esta elevada incidencia entre las personas VIH-positivas podría estar

relacionada con la mayor ingesta de fármacos utilizados en estos pacientes, a la propia inmunodeficiencia ya las infecciones asociadas experimentadas por estos pacientes (14). En un estudio de pacientes seropositivos del área metropolitana de París a finales de los años ochenta y principios de los noventa se notificaron 15 casos de SSJ/NET en pacientes con SIDA en comparación con 0,04 casos esperados (15). Un estudio realizado también en pacientes VIH-positivos encontró que únicamente 10 casos de 50 de SSJ/NET podían relacionarse indudablemente con el uso de medicamentos, mientras que en los otros casos no se pudo determinar una causa debido a la falta de datos sobre la ingesta o detalles de los fármacos (16).

Las diferencias regionales en la prescripción de fármacos, el antecedente genético de los pacientes (HLA, enzimas metabolizantes), así como la coexistencia de cáncer o radioterapia concomitante pueden tener un impacto en la incidencia de SSJ y NET (17,18).

1.3 Etiología

Los fármacos son la principal causa de NET, siendo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad considerablemente mayor en las primeras semanas de la ingestión de medicamentos (19). Existe una evidencia epidemiológica que indica una clara relación entre el consumo de fármacos y el diagnóstico por SSJ/NET, de acuerdo con un amplio estudio de casos-controles realizado en Europa (20). Los fármacos que se identificaron como probablemente asociados a SSJ/NET incluyeron sulfonamidas antiinfecciosas, alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, nevirapina, lamotrigina, fenitoína y oxicam, así como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (20).

Un estudio retrospectivo encontró que los fármacos antimicrobianos son los que con mayor frecuencia se encuentran involucrados en el surgimiento de SSJ/NET, con un 32,6% de los casos (21). A continuación, los AINES se relacionaron con el 26,1% de los diagnósticos, mientras que los antiepilépticos participaron probablemente en el desarrollo de esta enfermedad en el 17,3% de los pacientes (21).

El algoritmo ALDEN para identificar fármacos potencialmente desencadenantes de la reacción SSJ/NET ha identificado una serie de medicamentos con una probabilidad alta o muy alta de ser la causa de esta patología (22), que aplicado a las exposiciones observadas en el estudio EuroSCAR (20) muestran una elevada correlación con la fracción etiológica calculada a partir de dichas exposiciones (Tabla 2). A partir de estos datos se deduce que el Alopurinol es el fármaco más relacionado con la incidencia de NET en general, junto a la Carbamazepina, Nevirapina y Sulfametoxazol. Los AINES en conjunto constituyen también un grupo de fármacos

con un alto potencial de suscitar la reacción NET, así como las cefalosporinas y los macrólidos.

Tabla 2. Riesgo atribuido por el algoritmo ALDEN y por análisis de casos-contróles a partir de las exposiciones observadas en el estudio EuroSCAR. Fuente: Sassolas et al 2010.

Fármaco o combinación	Ratio ALDEN	Fracción etiológica EuroSCAR
Alopurinol	14,2	14,4
Carbamazepina	7,1	7,4
Sulfametoxazol	4,7	4,8
Otras sulfonamidas		
antibióticas	4,0	2,9
Nevirapina	4,0	5,0
Fenobarbital	4,2	4,0
Fenitoina	4,5	4,2
Lamotrigina	2,4	3,4
AINES	3,7	5,8
Oxicams	2,9	2,8
Quinolonas	1,6	2,9
Cefalosporinas	0,8	4,3
Ciclinas	1,3	1,6
Aminopenicilinas	0,8	2,8
Sertralina	1,1	0,5
Macrólidos	0,0	4,1

También se ha sugerido, a partir de una encuesta telefónica sobre SSJ/NET, que la vacunación contra la rubéola y sarampión-paperas, podría ser un fármaco disparador de estas condiciones, aunque con una frecuencia muy baja (23). No obstante, esta relación es controvertida, ya que estudios posteriores de casos controles no han hallado en la vacunación un factor de incremento del riesgo de padecer SSJ/NET (24).

La infección por *Mycoplasma pneumoniae*, especialmente en los niños, ha sido otro factor etiológico que se ha propuesto como causante especialmente de SSJ y, en menor medida, de NET (25). Las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* están

ampliamente documentadas para causar SSJ y NET sin exposición inicial a los fármacos (26,27).

En menor medida, otros procesos infecciosos han sido ocasionalmente encontrados como la única causa de estas condiciones. Además, el virus del herpes simple fue reconocido en varios casos de SSJ, especialmente en los niños (28). Algunos estudios de caso único describen el Lupus eritematoso (29) o la reactivación de Herpes simple en tratamiento con azitromicina como posibles causas de SSJ (30). También se ha informado de la aparición de NET en un paciente con anemia aplásica grave tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (31). Sin embargo, todavía hay casos de SSJ/NET sin ninguna causa evidente identificable.

1.4 Presentación clínica

El curso clínico de la NET se divide generalmente en tres fases: la fase prodrómica, la fase aguda y la fase de recuperación (32). La NET suele preceder a su inicio por una fase prodrómica de síntomas que dura 48-72 horas que incluye una fiebre abrupta, letargo y malestar general, dolor de garganta, tos, vómitos, diarrea, mialgia, rinitis y anorexia, a menudo simulando un proceso infeccioso del tracto respiratorio superior (32). Los síntomas prodrómicos típicos de SSJ/NET incluyen tos productiva con esputo purulento y espeso, dolor de cabeza, malestar, y artralgia. Junto a estos síntomas, puede aparecer la sensación de erupción quemante, que comienza de forma simétrica en la parte frontal y superior del torso. Las lesiones cutáneas que definen estas condiciones se caracterizan por erupciones que pueden comenzar como máculas que se desarrollan hasta convertirse en pápulas, vesículas, ampollas, placas urticarias o eritema confluente. Una característica que es considerada como patognomónica es la aparición de lesiones de dos círculos concéntricos, siendo de un color más vivo la interior, en contraste con lo que ocurre en el eritema multiforme, donde aparecen varios círculos. El núcleo de la lesión puede ser vesicular, purpúrico o necrótico, rodeado por un eritema macular. Las lesiones pueden dar lugar a ampollas que posteriormente se rompen, dejando desnuda la dermis, que de esta manera es más susceptible de infecciones. Las lesiones epidérmicas pueden aparecer en cualquier lugar, aunque las partes más comúnmente afectadas son las palmas de las manos, las plantas de los pies, el dorso de las manos y las superficies extensoras, pudiendo estar confinadas en una sola región del cuerpo, frecuentemente el tronco (33).

La implicación de las mucosas se hace manifiesta mediante diversos signos como eritema, edema, desprendimientos de epidermis, ampollas, ulceración y

necrosis. También existen signos oculares de la enfermedad, como la presencia de triquiasis, distiquiasis, disfunción de la glándula meibomiana y blefaritis. En la conjuntiva puede hallarse papilas, folículos, queratinización, fibrosis subepitelial, contracción conjuntival, escorzo de fórnices, simbléfaron y anquilobléfaron. En la córnea se puede observar queratitis puntiforme superficial, defecto epitelial, úlcera estromal, neovascularización, queratinización, limbitis, conjuntivitis, opacidad estromal y perforación (33).

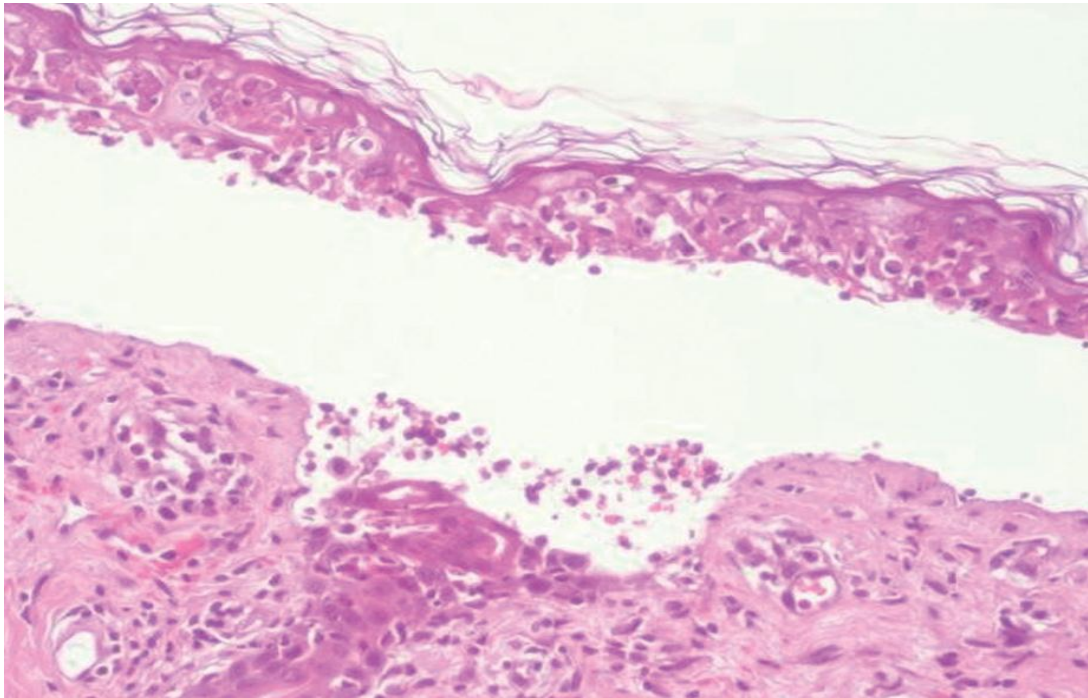


FIGURA 2. Queratinocitos necróticos y ampolla subepidérmica. (Hematoxilina-eosina, x400.)

La fase prodrómica avanza como resultado de la toxicidad sistémica y progresa hacia la fase aguda. La fase aguda de la NET se presenta con fiebre persistente y presenta cambios hematológicos con hipoalbuminemia, leucopenia granulocítica, anemia y también coagulación intravascular diseminada (DIC) (34). La fase aguda de la NET dura entre 8 a 12 días con fiebre resultante de la fase prodrómica, afectación de las membranas mucosas y desprendimiento epidérmico. La afectación de la membrana mucosa suele preceder a la necrosis epidérmica con erosiones mucosas y denudaciones de la conjuntiva, bucal, tráquea, bronquios, faringe, esófago, nasal, ano, vagina o perineo (32). El 30% de los casos afectan al tracto respiratorio con desprendimiento del epitelio bronquial e hipoxemia (35). Dos tercios de los pacientes presentan uretritis y episodios de retención urinaria (32). El prurito también se observa en el 32 por ciento de estos pacientes (2). El dolor generalmente acompaña a la mucositis y a la estomatitis, lo que generalmente reduce la capacidad del paciente de

mantener una ingesta oral adecuada, hidratación y nutrición (32). Por lo general, estos pacientes tienen un alto riesgo de deshidratación y desnutrición.

En relación con las complicaciones, a medida que progresa la NET, es probable que los pacientes desarrollen insuficiencia respiratoria en el curso de neumonía o edema pulmonar, lesión renal aguda inducida por citoquinas con lesiones en los túbulos proximales y el sistema de filtración glomerular. Además, también se puede desarrollar sepsis, insuficiencia hepática o miocarditis (36)

El tratamiento y la recuperación suelen durar varias semanas, pudiendo desarrollarse complicaciones tardías (37), que se producen en aproximadamente el 29% de los casos e incluyen decoloración de la piel, deformidades de las uñas, ulceraciones crónicas de la cavidad oral y órganos sexuales, atrofia lingual de la papila, fotofobia, conjuntivitis seca, deterioro del crecimiento de las pestañas y ceguera (38). El análisis de la incidencia de complicaciones tardías ha mostrado una tasa del 47% de aparición de las mismas en estos pacientes. En la mayoría de los casos, se observan decoloración de la piel y cicatrices (42%), así como diversos tipos de trastornos de la visión (27%). Otras complicaciones incluyen bronquitis, colangitis y trombosis venosa (39).

1.5 Fisiopatología

La NET es una condición rara, pero con elevado un potencial de constituir una amenaza para la vida de los pacientes, que se caracteriza por un desprendimiento epidérmico generalizado y erosiones mucosas (40). El desprendimiento de la epidermis de la dermis papilar en la unión epidérmico-dérmica se manifiesta como una erupción pápulomacular y la aparición de vesículas como resultado de la apoptosis de los queranocitos (41).

La patogénesis exacta de esta afección es desconocida, aunque es generalmente aceptado que está relacionada con una apoptosis masiva de queratinocitos (42), las células más numerosas de la epidermis en la capa más superficial de la piel, inducida por mecanismos inmunes (43) o por un metabolismo alterado por drogas o fármacos (44). La apoptosis queratinocitaria mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8) está modulada por el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa-plasmático y el interferón-gamma (IFN- γ), que en estos pacientes se encuentran aumentados (C). La presentación del antígeno y la producción de TNF-alfa plasmático por los dendrocitos del tejido local da como resultado el reclutamiento y aumento de la proliferación de linfocitos T y aumenta la citotoxicidad de las otras células efectoras inmunes (45). Se ha identificado una molécula que puede desempeñar un papel en la activación de linfocitos citotóxicos (46). Los linfocitos CD8+ activados pueden inducir

la apoptosis de células epidérmicas a través de varios mecanismos, que incluyen la liberación de granzima B y perforina. Actualmente se cree que este proceso tiene lugar a través de tres vías: a) interacción de Fas con el ligando Fas; b) activación de la perforina y granzima B; y c) mediación de la granulicina (36,47-50).

1.6 Mecanismos de muerte celular

Los exámenes realizados mediante microscopios electrónicos de biopsias cutáneas de personas afectadas de NET parecen indicar la existencia de un patrón característico a escala de la división de ADN, que es el sello bioquímico de la apoptosis (51). La clarificación del origen de esta patología se realizó a partir del examen del líquido de las ampollas presentes en la piel de estos pacientes, donde se observó una elevada cantidad de linfocitos T CD8 así como de células asesinas (células NK) (41,43), lo que sugiere que la NET puede ser una reacción citotóxica contra los queratinocitos que conduce a la apoptosis de estas células cutáneas. Posteriormente, Nassif et al (52) pudieron confirmar experimentalmente esta hipótesis, ya que extrajeron linfocitos T CD8 de pacientes con NET y se probó su capacidad citotóxica de lisis de los queratinocitos en un complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-I) en respuesta a la presencia específica de un fármaco. Los fármacos pueden estimular el sistema inmunológico uniéndose directamente al CMH-I y al receptor de las células T, lo que da lugar a la expansión clonal de una población específica de células T citotóxicas. Estas células T citotóxicas provocan la muerte de los queratinocitos, tanto directa como indirectamente mediante el reclutamiento de células que liberan mediadores de muerte solubles.

Ligando Fas

Una de las vías propuestas para explicar la necrosis y apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos que se observa de forma generalizada en los pacientes con NET es la intervención del ligando Fas-Fas. El estudio llevado a cabo por Viard et al (50) puso de manifiesto que en la masiva muerte celular programada de queratinocitos se encuentra implicada la activación de Fas (CD95) y del ligando Fas (FasL). Los ligandos Fas de los receptores de la muerte inician la señalización vía oligomerización del receptor, lo que a su vez da como resultado el reclutamiento de proteínas adaptadoras especializadas y la activación de cascadas de caspasas. El ligando FasL induce la trimerización de Fas, que recluta la caspasa-8 iniciadora a través de la proteína adaptadora FADD, que contiene un dominio de muerte asociado a Fas. La caspasa-8 se oligomeriza y se activa mediante autocatálisis. La caspasa-8 activada

estimula la apoptosis a través de dos cascadas paralelas: bien puede escindir y activar directamente la caspasa-3, o alternativamente, puede escindir Bid, una proteína pro-apoptótica de la familia Bcl-2. La proteína Bid truncada (tBid) se transloca a las mitocondrias, induciendo la liberación del citocromo c, que activa secuencialmente la caspasa-9 y caspasa-3, lo que provoca la descomposición ordenada de la célula. El examen de las biopsias cutáneas de los pacientes con NET mostró la presencia de queratinocitos con elevadas concentraciones de FasL, mientras que el suero de estos pacientes contenía altos niveles de FasL soluble.

No obstante, en un estudio posterior realizado por Abe et al (47) no se pudo replicar el mecanismo etiopatogénico propuesto por Viard et al. (50), a pesar de que también se observaron niveles elevados de FasL soluble en el suero. Sin embargo, en este estudio, las biopsias cutáneas de los pacientes no mostraron FasL en la superficie de los queratinocitos, por lo que llegaron a la conclusión de que el alto nivel de FasL soluble procedía de las células mononucleares de la sangre periférica. A la vista de estos resultados se dedujo que aunque FasL posiblemente no sea el mediador principal de la apoptosis de los queratinocitos, su concentración es mayor justo antes de decaimiento, por lo que puede tener un papel como marcador de la enfermedad con fines de diagnóstico (53).

Existen otros receptores de la muerte, entre los que se encuentran TNF-R1, DR4 y 5, y sus ligandos que también pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la NET, aunque su papel ha sido menos estudiado.

Perforina y granzima B

Otro mecanismo que se ha propuesto para explicar la citotoxicidad en NET involucra la perforina y granzima B, dos proteínas citolíticas que son liberadas por los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas. De hecho, se ha observado que los niveles crecientes de perforina, granzima B y otras toxinas están asociados con la gravedad de la hipersensibilidad a un fármaco desde erupciones maculopapulares leves a NET severa (54). Por otra parte, también se ha encontrado que la inhibición de la expresión de la perforina/granzima B atenúa el efecto citotóxico de los linfocitos T frente a los queratinocitos, mientras que la neutralización de la señalización del ligando Fas/Fas por el anticuerpo monoclonal anti-Fas no bloqueó la lisis celular (54).

La exocitosis de los compartimentos citotóxicos es uno de los mecanismos de muerte celular más potentes empleados por los linfocitos T activados y las células asesinas. Una vez que los linfocitos han reconocido las células diana, se produce la segregación de toxinas de gránulos citoplasmáticos, fundamentalmente perforina, una proteína perturbadora de membrana y una familia de serinas proteasas

estructuralmente relacionadas (granzimas) con diversas especificidades de sustrato, que conjuntamente inducen la apoptosis de las células diana (55). La perforina generalmente se combina con granzimas para llevar a cabo la citotoxicidad. Se cree que la perforina crea poros dentro de las membranas celulares, a través de los cuales las granzimas B pueden difundirse en la célula diana y desencadenar su desmantelamiento (56).

No obstante, algunos autores creen que la granzima B puede penetrar en las células diana sin la colaboración de la perforina, ya sea a través de endocitosis mediada por receptores o macropinocitosis, y se internaliza rápidamente en vesículas tipo endosomas. Posteriormente, la perforina perturba el tráfico endosómico en la célula objetivo a través de un proceso conocido como endosomolisis, lo que permite la liberación de granzima B en el citosol (57). Otra teoría sugiere que la perforina permeabiliza la membrana plasmática, lo que potencia la captación de granzimas en el compartimento endolítico (58). En todo caso, e independientemente del mecanismo propuesto, todas las hipótesis asignan un papel clave a la perforina por sus propiedades membrano-líticas, que facilitan la salida de la granzima B al citosol celular, donde puede acceder a sus sustratos.

Una vez alcanzado el citosol, la granzima B es conocida por inducir la muerte celular a través de la activación de las vías dependientes de la caspasa o de otras vías. La granzima B puede escindir directamente y activar las caspasas (59), una gran familia de proteasas citosólicas endógenas que actúan en una cascada para desmantelar la célula. Además, la granzima B puede desencadenar indirectamente la activación de la caspasa mediante la activación de una proteína pro-apoptótica Bid, que luego se transloca a las mitocondrias, interactúa con otras proteínas pro-apoptóticas, como Bax y Bak e induce la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (60,61). Posteriormente, el daño mitocondrial mediado por Bid da lugar a la fuga de mediadores mitocondriales pro-apoptóticos, como el citocromo c en el citosol para aumentar la activación de la cascada de caspasa (62).

La granzima B también actúa sobre las mitocondrias para inducir la muerte celular sin la intervención de la caspasa mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (63). Además, la granzima B escinde directamente las láminas nucleares, un tipo de filamentos intermedios que median la función estructural y la regulación transcripcional en el núcleo celular, ya que los linfocitos T citotóxicos inducen la apoptosis durante el bloqueo de la caspasa (64). Estos resultados muestran la alta implicación de la granzima B en la apoptosis, así como las diferentes vías de actuación para conseguir su objetivo.

Mediación de la granulisinina

Existe una abundante evidencia de que la granulisinina, una potente proteína antimicrobiana que pertenece a una familia de proteínas de unión a lípidos tipo saposina, se encuentra implicada en la patogénesis de la NET. Este lípido se encuentra en los gránulos de los linfocitos T citotóxicos, principalmente en las células T CD8+ y células asesinas, siendo la molécula citotóxica más altamente expresada en las ampollas de los pacientes con NET, que se componen principalmente de esta clase de linfocitos. Los estudios en animales muestran que la inyección de granulisinina purificada en piel de ratón induce la formación de ampollas y una considerable necrosis epidérmica y dérmica. La granulisinina es, en este sentido, una molécula clave en la muerte de queratinocitos diseminados. El agotamiento de la granulisinina en los líquidos de las ampollas en NET reduce la citotoxicidad del líquido de las ampollas en un grado mucho mayor que el agotamiento de FasL soluble, granzima B o perforina, proporcionando evidencia adicional de que la granulisinina provoca el desarrollo rápido de apoptosis y necrosis extensa en este tipo de pacientes, por lo que cuando las células producen cantidades masivas de granulisinina secretora, se desencadena una apoptosis severa y daño a los tejidos en la NET (48).

Los pacientes con NET también tienen concentraciones séricas de granulisinina significativamente más altas en comparación con controles sanos y pacientes con reacciones cutáneas normales inducidas por fármacos. Las muestras obtenidas de 5 pacientes con NET mostraron que la granulisinina se incrementó 2-4 días antes del desprendimiento de la piel o el desarrollo de lesiones mucosas (65). Estos hallazgos sugieren que la granulisinina liberada de los linfocitos actúa como una alarmina, es decir, una molécula similar a la citoquina que alerta a los efectores inmunes innatos, un papel que previamente se pensaba que correspondía exclusivamente a los neutrófilos, fagocitos o células epiteliales (66).

1.7 Diagnóstico

En muchos casos, es extremadamente difícil identificar qué fármaco en particular es responsable de SSJ/NET porque los pacientes individuales pueden tomar muchos medicamentos. Por lo tanto, se están desarrollando pruebas de diagnóstico que facilitarían la identificación de un agente dañino. En 2010 se sugirió un algoritmo de causalidad del fármaco para la NET, el algoritmo ALDEN (22). Se encontró que los resultados de ALDEN eran consistentes con los del estudio EuroSCAR. Debido a que el curso de la enfermedad de SSJ/NET es grave, no se recomiendan las pruebas con la administración subcutánea del fármaco que se sospecha que induce los síntomas,

evitando así la re-exposición al fármaco (67). Es más conveniente administrar pruebas de parche epidérmico (68), pero su sensibilidad para detectar SSJ/NET es baja. La prueba de transformación de linfocitos, que mide la transformación *in vivo* de linfocitos T inducida por el fármaco, muestra una sensibilidad del 60-70% en pacientes alérgicos a los antibióticos β -lactámicos; Sin embargo, en el caso de SSJ/NET, su sensibilidad es notablemente menor (69). Otra prueba *in vitro* se basa en un aumento en la expresión del antígeno CD69 en los linfocitos T dos días después de la estimulación con el fármaco, lo que indica hipersensibilidad al fármaco. Además, se ha sugerido el uso de análisis inmuno-cromatográficos, lo que permite la detección de altas concentraciones de granulicina en suero. Cuando se utiliza entre 2 y 4 días antes de la aparición de la erosión de la membrana mucosa, muestra una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95,8% (49).

Cuando se sospecha una etiología infecciosa, se necesitan pruebas serológicas para determinar los títulos de IgM e IgG. Además, se recomienda el método de reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico del virus del herpes simple, varicela, virus de Epstein-Barr, virus del herpes 6 y 7, parvovirus y *Mycoplasma pneumoniae* (38).

1.8 Tratamiento

La escasa incidencia de SSJ/NET ha dificultado el establecimiento de un tratamiento estándar consensuado (70). Una cuestión esencial subrayada en la literatura es la necesidad de un diagnóstico precoz y rápido, la retirada del agente causal que induce la reacción inflamatoria, la implementación del tratamiento y la transferencia de pacientes a centros especializados, lo que ha demostrado disminuir la incidencia de complicaciones y las tasas de mortalidad (38). Para lograr un buen resultado terapéutico, la cooperación del equipo de especialistas es esencial. El tratamiento local de las lesiones cutáneas implica desbridamiento quirúrgico bajo anestesia general, la aplicación de vendajes biológicos y biosintéticos que actúan como una barrera protectora y esteroides y ungüentos antibióticos (49). La administración recomendada incluye cuidados intensivos con acceso a vasos centrales, monitorización invasiva de funciones vitales, condiciones totalmente asépticas, prevención de lesiones oculares, control de infecciones, manejo del dolor, sedación, soporte respiratorio, mantenimiento del equilibrio de líquidos, nutrición parenteral que cubra las necesidades energéticas y el mantenimiento de una temperatura ambiente óptima entre 30-32° C. No se recomienda profilaxis antibiótica: si se desarrolla una infección, se recomienda la terapia dirigida (71).

Los pacientes de NET pierden una cantidad significativa de líquido, por lo que se debe suponer que son hipovolémicos. Los pacientes adultos que tienen una superficie corporal afectada del 50% pierden alrededor de 3-4 litros de líquido todos los días. Esto suele acompañarse de la pérdida de electrolitos como sodio, potasio y cloruro en el líquido blíster. La hipofosfatemia es una complicación común en estos pacientes agravando la resistencia a la insulina y alterando el estado neurológico y las funciones diafragmáticas (72). Si el reemplazo de líquidos no se produce rápidamente el paciente puede desarrollar deshidratación que puede afectar adversamente el resultado. La orina se convierte en hiperosmolar y disminuye la producción de orina. Lentamente, la concentración sérica de urea y creatinina aumenta y puede desarrollarse insuficiencia pre-renal. El requisito de reposición temprana de líquidos de los pacientes NET es de entre un 65-75% del de un paciente quemado con el mismo grado de afectación cutánea y debe ser satisfecho por macromoléculas (lactato de Ringer) o soluciones salinas (73). Los requerimientos de fluidos de los pacientes quemados se calculan mediante la fórmula de Parkland (líquido = 4 ml/kg de peso corporal × porcentaje de superficie corporal involucrada). Durante las primeras 24 horas se administra la mitad del fluido calculado en las primeras 8 horas y la otra mitad en las siguientes 16 horas. Los requisitos de líquidos más allá de las primeras 24 h deben ser manejados de acuerdo con la condición del paciente. Los gráficos de entradas y salidas son útiles para guiar la administración de fluidos. El líquido de mantenimiento se titula para mantener una producción de orina entre 1000 y 1500 ml. Debe tenerse en cuenta que la sobre corrección de la hipovolemia también puede conducir a edema pulmonar. La transfusión de sangre puede ser útil en algunos casos y tal vez funciona por la dilución de metabolitos de fármacos, citoquinas, células T citotóxicas y autoanticuerpos, proporcionando inmunoglobulinas y nutrición, además de corregir anemia e hipovolemia (74).

No hay un procedimiento estándar para el tratamiento de la patología subyacente. Las terapias utilizadas más comúnmente son inmunoglobulinas intravenosas y corticosteroides (75). Al bloquear los receptores Fas, las inmunoglobulinas intravenosas inhiben la apoptosis de los queratinocitos. Se ha informado que las inmunoglobulinas intravenosas en una dosis de 2-4 gramos por kilo de peso administradas durante los primeros cuatro días inhiben la evolución de las lesiones cutáneas, acortan la duración de la enfermedad y mejoran las tasas de supervivencia (38). Sin embargo, otros estudios no confirman los hallazgos anteriores (76).

También se discute el papel de la terapia con corticosteroides. Según algunos estudios, la terapia da como resultado buenos resultados sólo cuando los

corticosteroides se administran en grandes dosis durante los primeros días de la enfermedad; Además, el riesgo de complicaciones en casos de uso prolongado de estos fármacos ha sido enfatizada (70). También hay autores que afirman que los corticosteroides pueden ser nocivos para el tratamiento de NET, ya que puede producir un aumento del riesgo de sepsis y de la mortalidad, son ineficaces y no deben recomendarse para el tratamiento de esta enfermedad (77).

Los fármacos y terapias de segunda línea incluyen ciclosporina, infliximab y plasmaféresis utilizados en diversas combinaciones. La ciclosporina, un inmunosupresor, se ha utilizado para tratar SSJ/NET durante varios años y se asocia con buenos resultados, es decir, la rápida re-epitelización de la piel. Inhibe las respuestas inmunes mediadas por linfocitos T, macrófagos y queratinocitos y afecta la producción de mediadores inflamatorios. Las modificaciones de las dosis y la duración del tratamiento pueden reducir el riesgo de efectos secundarios, que son inferiores a los de la ciclofosfamida o la talidomida. Sin embargo, el desarrollo de complicaciones debe considerarse seriamente, por ejemplo, disfunción renal, neutropenia o leucodistrofia. Por tanto, es necesario monitorizar las concentraciones séricas de fármacos (78).

Por último, la plasmaféresis también se ha aplicado para tratar SSJ/NET y ha dado lugar a buenos resultados en adultos y niños (79). Generalmente, se utiliza después de la terapia farmacológica (inmunoglobulinas intravenosas y corticosteroides) cuando las lesiones progresan o cuando no hay mejoría en la condición del paciente.

1.9 Shock

El shock es una condición consistente en un fallo circulatorio que supone un riesgo para la vida, ya que sus efectos, aunque son inicialmente reversibles, rápidamente se vuelven irreversibles, dando como resultado un fallo multiorgánico (MOF) y la muerte. Ha sido definido como un estado de hipoxia celular y de tejido debido a una reducción en el suministro de oxígeno, que puede ir acompañado de un aumento del consumo de oxígeno o una utilización inadecuada del oxígeno (80).

Clínicamente, el shock es la manifestación de un fallo circulatorio que da lugar a la utilización inadecuada del oxígeno celular, siendo una condición muy común en los cuidados críticos, ya que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (81). Se han establecido cuatro tipos de shock (80):

a) distributivo, que se caracteriza por dilatación periférica severa (shock por vasodilatación), y que puede ser clasificado en los siguientes tipos: séptico, síndrome

de respuesta sistémica inflamatoria (SIRS), neurogénico, anafiláctico, shock inducido por drogas y toxinas, y endocrino;

b) cardiogénico, que es debido a causas intracardíacas de fallo de bombeo que da lugar a una reducción de la actividad cardíaca, y del que se han fijado tres categorías: cardiomiopático, arrítmico y mecánico;

c) hipovolémico, debido a la reducción del volumen intravascular (es decir, reducción de la precarga), lo que a su vez reduce el gasto cardíaco; el shock hipovolémico puede dividirse en dos categorías: hemorrágico y no hemorrágico; y

d) obstructivo, principalmente debido a causas extracardíacas de fallo de la bomba cardíaca y, a menudo, asociadas con una mala salida del ventrículo derecho; las causas del shock obstructivo se pueden dividir en las siguientes dos categorías: pulmonar vascular y mecánica.

No obstante, hay que tener en cuenta que estas categorías no son mutuamente exclusivas, ya que en un mismo paciente puede aparecer simultáneamente más de una forma de shock.

1.10 Fisiopatología del shock

El shock es el resultado de cuatro mecanismos fisiopatológicos potenciales y no necesariamente exclusivos (82):

a) hipovolemia, que es la pérdida de líquido interna o externa;

b) factores cardiogénicos, como son el infarto agudo de miocardio, cardiomiopatía terminal, cardiopatía valvular avanzada, miocarditis o arritmias cardíacas;

c) obstrucción, como ocurre en la embolia pulmonar, taponamiento cardíaco o neumotórax de tensión; y

d) factores distributivos, como sepsis grave o anafilaxia por la liberación de mediadores inflamatorios.

Los tres primeros mecanismos se caracterizan por un bajo gasto cardíaco, lo que conlleva un transporte inadecuado de oxígeno. En el shock distributivo, el problema se presenta en los vasos periféricos, donde se produce una disminución de la resistencia vascular sistémica y una alteración de la extracción de oxígeno (83).

La hipoxia celular se produce como consecuencia de la disminución del suministro de oxígeno, por el incremento del consumo de oxígeno o por la utilización inadecuada de oxígeno (84). La hipoxia celular ocasiona un mal funcionamiento de la bomba de iones de la membrana celular, edema intracelular, fuga de contenido intracelular en el espacio extracelular y regulación inadecuada del pH intracelular. Estos procesos bioquímicos, cuando no se reducen, avanzan al nivel sistémico, dando

como resultado acidosis y disfunción endotelial, así como la elicitación en cascada de reacciones inflamatorias y antiinflamatorias. La consecuencia de este proceso es una reducción adicional en la perfusión tisular de procesos complejos humoral y microcirculatorios que disminuyen el flujo sanguíneo regional (85).

El shock séptico, una forma del shock distributivo, es la forma más común de shock entre los pacientes en la UCI (83). La sepsis es la causa más común de muerte en los pacientes con NET (86).

1.11 Fallo orgánico múltiple (MOF)

La sepsis y los traumatismos mayores a menudo se convierten en problemas multiorgánicos y enfermedades crónicas persistentes, que tienen una tasa de mortalidad de entre el 20-40% (87). Hasta la fecha, la patobiología subyacente exacta que explica cómo la sepsis y los traumatismos principales provocan el colapso de múltiples órganos y, finalmente, evolucionan a un estado crítico irreversible sigue siendo desconocida (88). El aumento de los procesos inflamatorios, el deterioro de la coagulación, la disfunción endotelial que conduce a la disfunción microvascular (89), y la disfunción mitocondrial que conduce al aumento del estrés oxidativo (90), parecen estar involucrados en este proceso, pero son incapaces de explicar plenamente el fallo observado multiorgánico y persistente y la condición crítica (91). Es importante destacar que los ensayos en enfermedades críticas que apuntan a intervenciones dirigidas a disminuir la inflamación (92), restaurar la coagulación (93), mejorar la disfunción endotelial (89), y reducir el estrés oxidativo (94), no mejoran las tasas de supervivencia.

El MOF es una respuesta inflamatoria sistémica disfuncional que requiere una estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos (UCI) y tiene una alta tasa de mortalidad de entre el 27% y el 100%, dependiendo del número de órganos involucrados (95). A principios de 2016, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos convocó un grupo de trabajo para abordar definiciones y criterios clínicos para la sepsis (96). El grupo de trabajo concluyó que la sepsis debe definirse como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada a la infección. La disfunción orgánica está representada por un aumento de 2 puntos o más en la puntuación de la Evaluación Secuencial de la Insuficiencia Orgánica (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) (97) y que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria superior al 10%.

El shock séptico se define como un subconjunto de la sepsis en el que profundas anomalías circulatorias, celulares y metabólicas están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico pueden identificarse clínicamente mediante un requerimiento vasopresor para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o mayor y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L (>18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40%. En los servicios hospitalarios de urgencias, los pacientes adultos con sospecha de infección pueden ser rápidamente identificados como más propensos a tener malos resultados relacionados con la sepsis si tienen al menos dos de los siguientes criterios clínicos que corresponden a la nueva puntuación clínica denominada SOFA breve (quick SOFA, qSOFA) (98): a) frecuencia respiratoria de 22 veces por minuto o mayor, b) alteración de la orientación o b) presión arterial sistólica de 100 mmHg o menos.

El grupo de trabajo recomendó que estas definiciones actualizadas y criterios clínicos reemplazaran a las definiciones anteriores de MOF para detectar la presencia de alteración de la función de los órganos en un paciente agudo, de tal manera que se entiende que un paciente en este estado no puede mantener la homeostasis sin intervención. El MOF primario es el resultado directo de un proceso bien definido en el que la disfunción orgánica ocurre de forma temprana y puede atribuirse directamente al proceso mismo. El MOF secundario se desarrolla como consecuencia de una respuesta a una condición primaria, y se identifica dentro del contexto de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La respuesta inflamatoria del cuerpo a las toxinas y otros componentes de los microorganismos causa las manifestaciones clínicas de la sepsis.

1.12 Fisiopatología del MOF

En los años ochenta, Goris et al (99) lanzaron la hipótesis de que el MOF no era un resultado de enfermedades infecciosas, sino que se iniciaba por una respuesta inflamatoria sistémica inducida por el sistema inmune como una reacción al daño tisular. El daño tisular resulta en la activación del sistema inmune innato, lo que puede conducir al SIRS con un mayor riesgo de complicaciones inflamatorias peligrosas como el MOF (100). Los granulocitos polimorfonucleares están entre las células más importantes del sistema inmune innato. Tienen un papel esencial en la fase inflamatoria temprana después de la lesión, reconociendo y respondiendo a patógenos y proporcionando una defensa inmediata contra la infección. La función de los granulocitos polimorfonucleares es neutralizar los patógenos bacterianos utilizando

mecanismos que emplean especies reactivas de oxígeno (ROS) y proteínas citotóxicas. En respuesta a la inflamación local, las células endoteliales activadas y las células inmunes innatas tales como los macrófagos liberan mediadores pro-inflamatorios tales como la interleucina (IL) 1b, IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y el factor de activación plaquetaria (PAF). La interacción con estos mediadores y componentes bacterianos (tales como los lipopolisacárido, LPS) da lugar a la pre-activación de neutrófilos (cebado). El cebado es necesario antes de que un estímulo pueda dar lugar a la activación completa (100,101), y está mediado por patrones moleculares asociados al peligro y patrones moleculares asociados a patógenos. Ambos patrones estimular a los granulocitos polimorfonucleares para liberar proteasas y radicales libres de oxígeno en el medio ambiente (102). Los patrones moleculares asociados al peligro son proteínas nucleares o citosólicas liberadas fuera de la célula o expuestas en la superficie de la célula después de la lesión tisular. Actúan como señales endógenas de peligro para promover y exacerbar la respuesta inflamatoria. Una respuesta inflamatoria sistémica similar se observa en la sepsis (103). En la sepsis, sin embargo, el sistema inmune es activado por los patrones moleculares asociados a patógenos liberados de los microorganismos invasores. Tanto los patrones moleculares asociados al peligro como los patrones moleculares asociados patógenos son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones, entre los cuales los receptores tipo toll son los más conocidos. Estos receptores, expresados por los neutrófilos, por ejemplo, pueden detectar la amenaza de los patógenos y el daño de los tejidos, e iniciar las respuestas necesarias (104,105). Tras la activación, los granulocitos polimorfonucleares se marcan y se adhieren a la pared endotelial. Las selectinas expresadas en las células endoteliales (selectina E y P) y leucocitos (selectina L) son responsables del "comportamiento de rodadura" de los granulocitos polimorfonucleares. La firme adhesión a la pared endotelial depende de la segregación de integrinas como CD11b/CD18 (macrófago antígeno-1 o Mac-1) (106). Las integrinas se adhieren a una proteína transmembrana asociada al endotelio y leucocitos (tal como la molécula de adhesión intercelular-1, ICAM-1), facilitando la transmigración endotelial de leucocitos. Después de la adhesión a la pared endotelial, los granulocitos polimorfonucleares migran a través de la capa endotelial, infiltrándose y acumulándose en tejidos diferentes y no involucrados inicialmente en un proceso llamado "búsqueda de blancos" (106,107). Esto se cree que es importante para el desarrollo de daño tisular en los órganos (101,108).

La activación excesiva de granulocitos polimorfonucleares conduce a una mayor movilización y migración a los tejidos, y puede contribuir al daño tisular que no

es necesariamente causado por la lesión. Esta respuesta inmune se conoce como SIRS. La abrumadora acumulación de neutrófilos en el órgano parénquima puede conducir a la insuficiencia de órganos y a condiciones tales como el MOF (100). La respuesta inflamatoria excesiva no sólo se asocia con disfunción orgánica temprana después de la lesión, sino que también se asocia con un mayor riesgo de complicaciones sépticas y disfunción orgánica en una fase posterior, también conocida como síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria (CARS) (109). CARS se asocia con la inactivación o el agotamiento de granulocitos polimorfonucleares y conduce a una disminución de la defensa inmune, que permite a los microorganismos romper el sistema inmunológico e invadir el cuerpo durante el período de vigilancia reducida del sistema inmunológico. Durante este período, los pacientes son propensos a desarrollar sepsis, posiblemente seguido de choque séptico (110). Últimamente, las respuestas antiinflamatorias e inmunodepresivas se han descrito como ocurriendo simultáneamente (111). Hietbrink et al (112) han demostrado este fenómeno en los pacientes gravemente heridos: los granulocitos polimorfonucleares en la sangre periférica tenía una funcionalidad deteriorada, mientras que los granulocitos polimorfonucleares pulmonares mostraron un fenotipo cebado, lo que sugiere que estas células es probable que dejen la circulación de los tejidos, haciendo que el paciente sea más susceptible a complicaciones infecciosas.

1.13 Evaluación del fallo multiorgánico: escala SOFA

La automatización de la aplicación de directrices clínicas a través de reglas de apoyo a la decisión clínica también se ha aplicado en la reducción de la variabilidad de la práctica mediante la promoción de normas comunes (113,114). Un cambio reciente en la definición de sepsis ha supuesto un reto para elaborar y poner en práctica los criterios de apoyo clínico que podrían reducir la carga de trabajo clínico en la recuperación y manejo de la información (96).

En marzo de 2016, la definición operativa de la sepsis se actualizó para incluir un cambio en el valor SOFA mayor o igual a 2 en relación a la línea base (Δ SOFA) (96), siendo la definición actualizada origen de una gran controversia (115,116). La puntuación SOFA, que evalúa la disfunción orgánica en seis dominios, se creó en 1996 para describir la disfunción de órganos relacionados con la sepsis (ver Tabla 2) (117). Originalmente, la puntuación SOFA se calculó en la admisión (117). Con el tiempo, el uso se ha extendido para incluir el recálculo, utilizando los valores de las 24 últimas horas (118). Sin embargo, la nueva definición de sepsis sugiere que la

puntuación SOFA necesitaría un recálculo más frecuente para identificar la sepsis en tiempo real.

Tabla 3. Criterios de puntuación en la escala SOFA (117).

Sistema orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio:					
PO2/FiO2 (mmHg) (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	< 300 (40)	<200 (26,7) con apoyo respiratorio	<100 (13,3) con respiración asistida
Coagulation:					
plaquetas (x10 ³ /mm ³)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hígado: bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2- 1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular					
	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5,1-15,0 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1	Dopamina >15 o epinefrina >0,1 o norepinefrina >0,1
Sistema Nerviosos					
Central, Escala de Coma de Glasgow					
	15	13-14	10 a 12	6 a 9	<6
Renal: creatinina (mg/dL), urina (mL/d)					
	<1,2	1,2- 1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

La puntuación de la evaluación secuencial de fallo orgánico (SOFA) fue desarrollada por un grupo internacional de expertos para describir la evolución temporal de la disfunción de órganos múltiples utilizando un número limitado de variables de medición rutinarias (117). La función de seis sistemas de órganos se puntúa de 0 (sin disfunción de órganos) a 4 (disfunción orgánica grave), y las puntuaciones individuales de cada órgano se suman a una puntuación total entre 0 y 24 puntos. La puntuación SOFA ha sido utilizada como una medida de estado en los ensayos clínicos (119). Debido a su naturaleza escalar, demostrar un efecto de tratamiento en la puntuación SOFA requiere un tamaño de muestra menor que demostrar un efecto sobre la mortalidad, que es una variable dicotómica. Esto ha llevado a la creciente aplicación de la puntuación SOFA como un criterio de valoración primario o secundario en los estudios sobre morbilidad relacionada con el MOF.

Como parte de la evaluación de los criterios para la identificación de pacientes sépticos, se compararon los criterios tradicionales de SIRS con otros métodos, incluyendo el sistema de disfunción de órganos logísticos (LODS) y Evaluación secuencia de fallo orgánico (SOFA). Basándose en este análisis, los autores

recomendaron el uso de la calificación de SOFA para evaluar la gravedad de la disfunción orgánica en un paciente potencialmente séptico. La validez predictiva de los criterios SIRS y SOFA sobre la mortalidad en los pacientes con sepsis se compararon (98), observándose que, entre los pacientes críticamente enfermos con sospecha de sepsis, la validez predictiva de la puntuación SOFA para la mortalidad hospitalaria fue superior a la de los criterios SIRS (área bajo la curva ROC de 0,74 frente a 0,64). Los pacientes que cumplen los criterios de la puntuación SOFA para MOF tienen una mortalidad prevista mayor o igual al 10%. Aunque la capacidad predictiva de SOFA y LODS era similar, SOFA se considera más fácil de utilizar, por lo que fue recomendado por el grupo de trabajo (96).

La puntuación SOFA puede usarse para evaluar los efectos del tratamiento sobre la disfunción orgánica, un foco primario de cuidados intensivos. Sin embargo, cabe señalar que un tratamiento que mejora el SOFA no necesariamente puede reducir la mortalidad, o viceversa (120). La mortalidad puede estar sustancialmente influenciada por factores que no son capturados por la puntuación SOFA. Para extrapolar los efectos del tratamiento de un resultado intermedio a un resultado clínico, los efectos de una intervención en el resultado intermedio (valor SOFA) deben predecir con fiabilidad el efecto global sobre el resultado clínico (mortalidad) (121).

El uso de la puntuación de SOFA en los ensayos clínicos se ha generalizado y constituye un componente rutinario de recolección de datos para ensayos clínicos en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, la complejidad del método, la falta de datos requeridos para muchos pacientes y las preocupaciones de que puede dar lugar a una identificación tardía con respecto a otros métodos, plantean la posibilidad de que su uso según el método Sepsis-3, la nueva definición de sepsis, pueda resultar de poca utilidad en la práctica clínica.

Reconociendo estas limitaciones prácticas, el grupo de trabajo SCCM/ESICM describió un método simplificado denominado "SOFA breve" para facilitar la identificación de pacientes potencialmente en riesgo de morir por sepsis (96,98,122). Esta puntuación es una versión modificada de la puntuación Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA). QSOFA consiste en sólo tres componentes a los que se asigna un punto a cada uno. Una puntuación qSOFA mayor o igual a 2 puntos indica disfunción orgánica (Tabla 4).

Criterios qSOFA (quick SOFA)	Puntos
Tasa respiratoria	1
Cambio en estado mental	1
Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg	1

Tabla 4. Criterios qSOFA (96,98,122).

1.14 Respuesta inflamatoria sistémica en el paciente crítico

El concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) para describir la compleja respuesta patofisiológica a un proceso como infección, trauma, quemaduras, pancreatitis u otras patologías procede de la conferencia de consenso llevada a cabo por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine sobre las definiciones de la sepsis de 1991 (123).

La idea que subyace tras el concepto de SIRS es la de definir una respuesta clínica a un proceso patológico no específico de origen infeccioso o no infeccioso. El SIRS se define cuando se presentan dos o más de los siguientes criterios (123):

- Fiebre de más de 38° C o menor de 36° C.
- Frecuencia cardíaca de más de 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones por minuto o tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) inferior a 32 mmHg
- Recuento anormal de glóbulos blancos ($>12.000/\mu\text{L}$ o $<4.000/\mu\text{L}$ o $>10\%$ de formas inmaduras (bandemia))

El consenso también reconoce que estos parámetros clínicos no son únicos para el paciente séptico y estas alteraciones pueden estar presentes en un grupo diverso de trastornos clínicos que resultan en una respuesta pro-inflamatoria (123). Estos parámetros fueron elegidos con el propósito de establecer una categoría diagnóstica bastante sensible e incluir a todos los pacientes potenciales con una respuesta pro-inflamatoria, aunque, sin embargo, carecían de especificidad para un trastorno clínico específico o para la presencia de infección (123,124). Un requisito importante para los parámetros incluidos en la definición era que las anormalidades clínicas tienen que ser el resultado de una infección documentada o en un entorno clínico con una alta sospecha de infección como causa del proceso (123). También se tuvo en cuenta que la población de pacientes susceptibles a las estrategias terapéuticas del SIRS conformaría un grupo homogéneo de pacientes que serían

atendidos de forma específica en una unidad de cuidados intensivos, y que a menudo estarían relacionados con la presencia de disfunción orgánica o anormalidades de la perfusión (123). Por lo tanto, un requisito importante de la definición del SIRS es que la disminución de la perfusión o la disfunción orgánica eran el resultado de la reacción sistémica al proceso infeccioso (123). La hipoperfusión y la disfunción orgánica pueden manifestarse clínicamente de diversas maneras, como cambios en el estado mental, oliguria, hipotensión, hipoxemia o acidosis láctica (123). Cuando el paciente séptico manifiesta evidencia de un estado de shock con alteraciones hemodinámicas y/o acidosis, la condición sería denominada shock séptico (123). El consenso también definió el síndrome de disfunción de multiorgánica relacionado con la sepsis (MODS) como la presencia de función orgánica alterada en pacientes sépticos agudamente enfermos, de tal manera que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención.

Algunos estudios han apoyado la idea de que el SIRS no es un marcador idóneo para la sepsis. Kaukonen et al (125) evaluaron la presencia de criterios SIRS en 109.663 pacientes con infección y fallo orgánico. En este estudio, el 12% de los pacientes se clasificaron con sepsis SIRS-negativa, es decir, con menos de 2 criterios SIRS. Además, los criterios SIRS están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluyendo aquellos que nunca desarrollan infección y nunca incurren en resultados adversos (126,127).

La verdadera incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es desconocida, pero probablemente muy alta, debido a la naturaleza inespecífica de su definición. No todos los pacientes con SIRS requieren hospitalización o tienen enfermedades que progresan a una enfermedad grave. De hecho, los pacientes con un resfriado estacional debido a rinovirus suelen cumplir los criterios para SIRS. Debido a que los criterios SIRS son inespecíficos y se producen en pacientes que presentan condiciones que van desde la gripe hasta el colapso cardiovascular asociado con pancreatitis severa, (128) cualquier cifra de incidencia necesitaría ser clasificada en base a la severidad del SIRS.

Rangel-Fausto et al publicaron un estudio prospectivo de pacientes ingresados en un centro de atención terciaria que reveló que el 68% de los ingresos hospitalarios cumplían los criterios SIRS (129). La incidencia de SIRS aumentó a medida que se incrementó el nivel de severidad de la patología.

Pittet et al (130) realizaron una encuesta hospitalaria de SIRS que reveló una incidencia hospitalaria total de 542 episodios por cada 1000 días de estancia hospitalaria. En comparación, la incidencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue de 840 episodios por 1000 días de estancia hospitalaria. No está claro qué porcentaje de pacientes con SIRS tiene una etiología infecciosa primaria,

permitiéndoles clasificarlos con sepsis. Sin embargo, lo más probable es que la proporción de pacientes con SIRS varíe entre los grupos de pacientes y hospitales, siendo mayor, por ejemplo, en los centros de atención aguda y en aquellos con deficiencia inmunitaria.

La etiología de los pacientes ingresados con sepsis grave en un servicio de urgencias fue evaluada por Heffner et al (131), quienes determinaron que el 55% de los pacientes tenían cultivos negativos y que el 18% fueron diagnosticados con causas no infecciosas similares a la sepsis. Muchas de las etiologías no infecciosas requerían una terapia alternativa urgente (por ejemplo, embolia pulmonar, infarto de miocardio, pancreatitis). De los pacientes SIRS sin infección, las características clínicas fueron similares a las de aquellos con cultivos positivos.

Otro estudio demostró que el 62% de los pacientes que se presentaron al servicio de urgencias con SIRS tenían una infección confirmada, mientras que el 38% no. Dentro de la misma cohorte de pacientes, el 38% de los pacientes infectados no presentaron SIRS (132).

Sin embargo, Angus et al encontraron que la incidencia de SIRS severa asociada con infección era de 3 casos por cada 1.000 habitantes, o 2,26 casos por cada 100 altas hospitalarias (133). La incidencia real de SIRS, por lo tanto, debe ser mucho mayor y probablemente depende del rigor con el que se aplica la definición.

1.15 Impacto, pronóstico y mortalidad del shock en el paciente crítico

A pesar de la alta y creciente incidencia de sepsis, la tasa de mortalidad inaceptable y los altos costes de la atención, las tendencias en la mortalidad han sido relativamente estables en el tiempo.

La sepsis severa y el choque séptico se encuentran actualmente entre las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en cuidados intensivos, y su incidencia ha aumentado durante el último decenio a medida que la población ha envejecido (133;134). El departamento de urgencias, donde los pacientes son tratados por infecciones adquiridas en la comunidad, muchos de los cuales requieren manejo de unidades de cuidados intensivos (UCI) (135), ha sido identificado como un escenario en el que estos síndromes y sus resultados pueden ser fácilmente observados.

A pesar de las mejoras dramáticas en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento, las tasas de mortalidad entre los pacientes con sepsis se mantuvieron sin cambios desde la década de 1960 hasta finales de 1990. Por lo tanto, se han desarrollado algoritmos diagnósticos para identificar poblaciones en riesgo, y las sociedades profesionales han trabajado para implementar procedimientos de

tratamiento que enfocan los esfuerzos en la intervención temprana. Se ha propuesto procedimientos de intervención que diferencian entre paquetes de resucitación para las primeras 6 horas y paquetes de administración para ser aplicados hasta el final de las primeras 24 horas (136). Estas recomendaciones de procedimiento se han difundido en todo el mundo y se centran en la mejora global de las prácticas cuyo objetivo principal es reducir la muerte relacionada con la sepsis. Como consecuencia de las recomendaciones, se ha observado una tendencia hacia la disminución de la mortalidad durante los últimos años.

Sin embargo, la investigación en este campo es prolífica y recientemente se ha demostrado que una serie de intervenciones mejoran los resultados (136). La mortalidad de esta afección oscila entre el 25% y el 80%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el número y la gravedad de los fracasos de órganos (137). Otros factores que influyen en el resultado incluyen la edad y estado de salud del paciente, mientras que las infecciones diagnosticadas pueden suponer un peor pronóstico al tratamiento, así como la presencia de polimorfismos de los genes que codifican elementos del sistema inflamatorio (138).

Un gran estudio de una cohorte multicéntrica de pacientes de UCI con infección (139) concluyó que la simple categorización de un proceso infeccioso como "sepsis" o "sepsis grave" no predijo el pronóstico. Una alta puntuación que indica una condición séptica no necesariamente predice el resultado de un paciente, a pesar de que el resultado podría verse afectado por la disfunción de órganos relacionados con la sepsis.

En un informe de Dremsizov y colaboradores (140), en lo que respecta a los pacientes que se presentan en el departamento de urgencias por neumonía adquirida en la comunidad, se ilustra el valor limitado de los criterios para el SIRS. Este estudio hace hincapié en la incapacidad de la designación SIRS para identificar qué pacientes infectados tenían riesgo de desarrollar sepsis severa o shock. Estos hallazgos llevaron a los expertos a proponer nuevos sistemas de puntuación dirigidos a identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar condiciones severas relacionadas con la infección. Shapiro y colaboradores (141) desarrollaron la puntuación de Sepsis del Departamento de Emergencia (MEDS) para predecir los resultados de 28 días (141) y 1-año (142) en pacientes en urgencias con infección, siendo necesario para el cálculo de esta puntuación datos inmediatamente disponibles en dichos centros sanitarios. A pesar de su capacidad para predecir la muerte por todas las causas en la población estudiada, la exactitud de la puntuación MEDS no ha sido probada en el nivel del paciente individual (143). La mayoría de los otros sistemas de puntuación recientemente desarrollados parecen tener una utilidad marginal en la práctica

rutinaria diaria porque requieren identificación microbiológica y evaluación clínica de 24 horas. Por lo tanto, carecen de la inmediatez que se requiere para la toma de decisiones en medicina de urgencias (139). Hasta la fecha, el índice de gravedad de la neumonía es el único sistema de puntuación que se considera para ayudar a los médicos a evaluar la gravedad de la enfermedad en urgencias (144). El uso de esta puntuación en la admisión permite un mejor triaje de los pacientes de bajo riesgo (145), pero no altera los resultados en la neumonía más grave (146), en el que es sólo un poco más eficaz que la clasificación SIRS (140).

Antes de la introducción de los cuidados intensivos modernos con la capacidad de proporcionar apoyo de órganos vitales, la sepsis severa y el choque séptico eran típicamente letales. Incluso con cuidados intensivos, las tasas de muerte hospitalaria por shock séptico eran a menudo de más del 80% hace tan solo 30 años (147). Sin embargo, con los avances en la formación, mejor vigilancia y control, y la pronta iniciación de la terapia para tratar la infección subyacente y apoyar los órganos fallidos, la mortalidad está ahora más cerca del 20 al 30% (148). Con la disminución de las tasas de mortalidad, la atención se ha centrado en la trayectoria de la recuperación entre los supervivientes. Numerosos estudios han sugerido que los pacientes que sobreviven al alta hospitalaria después de la sepsis siguen teniendo un mayor riesgo de muerte en los meses y años siguientes. Los que sobreviven a menudo tienen deterioro del funcionamiento físico o neurocognitivo, trastornos del estado de ánimo y una baja calidad de vida (149). En la mayoría de los estudios, la determinación del papel causal de la sepsis en estos trastornos posteriores ha sido difícil. Sin embargo, un análisis reciente en el que participó una larga cohorte longitudinal de estadounidenses de la tercera edad, sugirió que la sepsis grave aceleraba significativamente el deterioro físico y neurocognitivo (150).

La evaluación de factores biológicos también puede ayudar a determinar la gravedad de la enfermedad. Cady y colaboradores (151) propusieron utilizar el nivel de lactato sanguíneo arterial para identificar a los pacientes con enfermedad grave y para evaluar la gravedad de la sepsis. El Comité de Directrices para la Gestión de la Campaña sobre la Sepsis Sobreviviente (136), el American College of Chest Physician y el Comité de la Conferencia de Consenso de la Critical Care Society (123) también han propuesto pautas que ayudan a identificar aquellos pacientes que corren mayor riesgo de sepsis. Los estudios de Shapiro et al (152) y Nguyen et al (153) han enfatizado la importancia de estudiar el papel del lactato en la identificación de los pacientes que responderán al tratamiento y tienen un resultado favorable. Se demostró que el seguimiento de lactato era un mejor factor pronóstico que una única determinación de lactato realizada en la admisión de urgencias (152,153). Sin

embargo, una sola medición de lactato venoso por encima de 4 mmol/l predijo a corto plazo y en el hospital el riesgo de muerte en pacientes que se presentan en urgencias con sospecha de infección (154), incluso en aquellos con presión arterial normal (155). Por lo tanto, una dosis única de lactato es una herramienta valiosa que puede facilitar la detección temprana de pacientes en riesgo. La procalcitonina plasmática también puede ser valiosa en este contexto. La procalcitonina es una prueba más específica que la proteína C-reactiva (156) y la interleucina-6, y puede ayudar al médico a detectar la sepsis (157). Los niveles más altos de procalcitonina son suficientemente específicos para identificar a los pacientes sépticos que desarrollarán sepsis grave, pero no es lo suficientemente sensible para el uso de rutina en el triaje de urgencias (158).

1.16 Fisiopatología del MOF en el paciente quemado: similitudes con el paciente NET

La función intacta del órgano es esencial para el resultado positivo de los pacientes con quemaduras. Sin embargo, la lesión por quemadura afecta la estructura y la función de casi todos los órganos (159). Por lo tanto, la insuficiencia de órganos (ya sea única o múltiple) es un factor importante en la morbilidad y mortalidad después de una quemadura. La respuesta hipermetabólica e inflamatoria tras una lesión por quemaduras se asocia con la presencia de catabolismo, la degradación de proteínas y aminoácidos, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, así como la lipólisis, todo lo cual puede contribuir a la insuficiencia de órganos, especialmente el hígado. Las lesiones por inhalación afectan la función respiratoria dañando el epitelio alveolar, aunque no es la causa exclusiva de insuficiencia respiratoria (160). La insuficiencia renal puede resultar de un traumatismo y de una reanimación con líquido inapropiado (161). La insuficiencia cardíaca en el paciente quemado puede ser el resultado de la apoptosis cardio-miocítica, miocardiopatía dilatada por sobre-reanimación o agentes cardio-tóxicos (162).

El síndrome de disfunción múltiple de órganos (MODS) es frecuente después de un trauma grave de quemadura (163). La mayoría de los pacientes que mueren lo hacen como consecuencia de la MODS. A pesar de haber sido tratados por varios episodios infecciosos, este tipo de pacientes suelen sucumbir ante una infección incontrolada. Las infecciones que provocan el proceso inflamatorio pueden haber sido generalmente controladas, pero una inflamación sistémica resultante pudo haber persistido. Esta hipótesis está en la línea tanto de la hipótesis de múltiples impactos de Frye (164) como del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (165).

El MODS se cree que es causado por varios factores (166), incluyendo infección, lesión tisular, translocación bacteriana del intestino (167), y el suministro inadecuado de oxígeno (168).

La lesión por quemadura induce cambios globales en todo el sistema inmunológico, resultando en una función inmune suprimida y una mayor susceptibilidad a la infección. Esta respuesta inmunopatológica puede contribuir al desarrollo de SIRS y posteriormente al MOF. Los pacientes con quemaduras graves son más propensos a morir de sepsis debido a la liberación masiva de mediadores inflamatorios de las quemaduras. El área total de la superficie corporal implicada y la inhalación del humo son predictores de la muerte. Cada uno por ciento de aumento en el área total de superficie corporal quemada se asoció con un aumento del 6 por ciento en el riesgo de mortalidad. Además, la presencia de inhalación de humo aumenta el riesgo de mortalidad por nueve veces (169). Además, la profundidad de la quemadura también afecta el riesgo de mortalidad, ya que las quemaduras de grosor total tienen un peor pronóstico que las de espesor parcial.

Sin embargo, los trastornos sistémicos observados en las primeras horas después de una lesión grave por quemadura están relacionados con un aumento de la permeabilidad capilar sistémica con fugas de proteínas y una tendencia al choque hipovolémico. Las quemaduras superiores al 10% de la superficie corporal en niños o el 15% en adultos son potencialmente mortales (debido al riesgo de choque hipovolémico) y deben ser tratadas con resucitación de fluido formal y monitorización en una unidad de quemados (170). Por lo tanto, un reemplazo de líquido adecuado es obligatorio en las primeras 24 horas después del trauma grave de quemadura minimizando la posibilidad de hipovolemia e insuficiencia renal temprana. El paciente con quemaduras extensas sólo se someterá a cirugía después de la resucitación de líquidos apropiada, que suele ocurrir después de 48-72 horas. Sin embargo, la reanimación con fluido debe ser llevada a cabo con precaución, ya que el exceso de líquidos puede empeorar el pronóstico de los pacientes con quemaduras, por lo que el suministro de líquido debe estar dosificado para evitar las complicaciones relacionadas con la hiperperfusión.

El complejo de proteínas lipídicas liberado por la piel quemada es responsable de la supresión inmune profunda asociada con las quemaduras cutáneas mayores (171). Las lesiones térmicas representan una condición fisiopatológica en la que los macrófagos hiperactivos se preparan para estimular la regulación negativa o sobreexpresión de ciertas citocinas inflamatorias (172). Los niveles anormales de mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleucina-1b (IL-1b), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8) y la interleucina-

10 (IL-10), se han reportado sistemáticamente y localmente en pacientes con quemaduras. Se ha propuesto que existe una influencia genética en la producción de citocinas y susceptibilidad a la sepsis. Un estudio indica que las diferencias genéticamente determinadas individuales en la producción de IL-10 podría influir en la susceptibilidad a las complicaciones sépticas en quemados pacientes (173).

Además, los intentos de entender las respuestas inmunes en diferentes profundidades de quemaduras pueden aumentar conocimiento sobre la fisiopatología de las quemaduras mayores (174). Sakalliglu et al (174) mostraron que los niveles circulantes de las citocinas proinflamatorias, IL-6 e interferón-gamma (IFN- γ), fueron mayores en ratas con quemaduras de grosor total en comparación con las ratas con quemaduras de grosor parcial, una hora después de la lesión por quemadura. Los autores sugirieron que la elevación temprana de los niveles de IL-6 e IFN- γ puede prolongar la inflamación en quemaduras de grosor completo (174).

La coagulación y la inflamación pueden interactuar en las lesiones térmicas con importantes consecuencias para la patogénesis de lesión microvascular y la subsecuente disfunción o fracaso de varios órganos (175). Su interacción también puede poner a los pacientes en mayor riesgo de desarrollar complicaciones sépticas (176). La activación de la inflamación y la cascada de la coagulación en pacientes con quemaduras sépticas en última instancia, puede conducir a un aumento de la mortalidad (177). La coagulopatía observada en pacientes quemados se asocia con el agotamiento de los reguladores endógenos del sistema de coagulación (178). La disfunción del sistema de coagulación durante el periodo inicial tras la quemadura se caracteriza por la activación de vías de procoagulación, una mayor actividad fibrinolítica y un deterioro de la actividad anticoagulante natural. Tanto las vías tromboticas como fibrinolíticas se activan proporcionalmente a la extensión de la quemadura (179).

El tratamiento centrado en la normalización de la coagulación y la inhibición de la inflamación sistémica podría tener un impacto positivo en la función del órgano y el resultado general en pacientes con quemaduras sépticas (176). Las vías moleculares que contribuyen a la inflamación inducida por la activación de la coagulación y la modulación de la inflamación por factores de coagulación han sido reportados en la literatura durante la última década (180). La activación de la vía trombomodulina-proteína C desempeña un papel central en la patogénesis de la coagulopatía traumática aguda (181). La proteína C activada es un importante anticoagulante fisiológico derivado de la proteína C por la acción del complejo trombomodulina-trombina en las células endoteliales (182). El factor VIIa desempeña un papel importante tanto en el inicio de la coagulación como en la activación de plaquetas

(183). Las estrategias de tratamiento que utilizan antitrombina, proteína C y factor VIIa recombinante se basan en la evaluación temprana y continua del estado de sangrado y coagulación de los pacientes con quemaduras. No se recomienda el uso rutinario de la proteína C activada recombinante humana en pacientes con septicemia grave o choque séptico debido a la necesidad de realizar un ensayo clínico a gran escala para evaluar los beneficios y los daños de la proteína C activada en los pacientes con quemaduras (176). La administración de factor VIIa recombinante en pacientes con quemaduras agudas sólo se recomienda si otras opciones terapéuticas convencionales no son efectivas ya que la seguridad y la eficacia del factor VIIa recombinante en pacientes quemados no se han establecido todavía.

En los pacientes con NET, el reconocimiento de un curso clínico similar al de pacientes con quemaduras extensas de segundo grado ha dado lugar al desarrollo de protocolos de tratamiento que se llevan a cabo eficazmente en una unidad de quemados por personal experimentado en técnicas de cuidados críticos, manejo de lesiones cutáneas extensas, trastornos de líquidos y electrolitos y apoyo nutricional intensivo de los pacientes críticos (184).

Las complicaciones que se presentan en la fase aguda de la enfermedad son amplias y se asemejan a las de los pacientes con quemaduras. La pérdida extensa de líquidos puede conducir a desequilibrios electrolíticos, hipovolemia e insuficiencia renal. La disminución de la alimentación y el hipercatabolismo pueden resultar en hipoalbuminemia e hiperglucemia. La pérdida de la capa protectora de la piel puede causar bacteriemia y septicemia. Para los pacientes con NET, la sepsis es la causa más común de muerte, siendo el *Staphylococcus aureus* y el *Pseudomonas* los patógenos más comunes (185).

Los pacientes con NET requieren atención continua, habiéndose desarrollado pautas prácticas para el manejo de estos pacientes (186). Los pacientes con afectación extensa de la piel deben ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos o una unidad de quemados si es posible. Los medicamentos sospechosos, así como innecesarios, deben ser interrumpidos. Deben obtenerse pruebas de laboratorio de base, imágenes, cultivos y biopsias. Debe establecerse acceso intravenoso y comenzar la hidratación y el apoyo nutricional. Los líquidos no deben administrarse tan agresivamente como en pacientes con quemaduras que involucren la misma superficie corporal, porque podría producirse una sobrecarga de líquidos (187).

La puntuación de gravedad de pronóstico para la NET (SCORTEN) (188) es un sistema pronóstico de puntuación utilizado para pronosticar la gravedad de la enfermedad y el resultado del paciente NET, basado en siete variables clínicas y de

laboratorio presentes durante las primeras 24 horas de ingreso (ver tabla 4). Su uso entre los pacientes ingresados en los centros de quemados es habitual y ha sido cuestionado por muchos autores, ya que estas unidades de quemados usualmente tratan las formas más agresivas de la enfermedad y SCORTEN fue diseñado inicialmente para ser aplicado a todo el espectro de pacientes SJS-NET (189).

Parámetro SCORTEN	Puntuación	SCORTEN (suma de puntuaciones)	Mortalidad pronosticada (%)
	No = 0; Sí =		
Edad > 40 años	1	0-1	3,2
	No = 0; Sí =		
Malignidad asociada	1	2	12,1
	No = 0; Sí =		
Taquicardia > 120 lat/min	1	3	35,8
	No = 0; Sí =		
Desprendimiento epidérmico > 10%	1	4	58,3
	No = 0; Sí =		
Uremia > 28 mg/dl	1	≥ 5	90
	No = 0; Sí =		
Glucemia > 252 mg/dl	1		
	No = 0; Sí =		
Bicarbonato < 20 mEq/l	1		

Tabla 5. Puntuación SCORTEN de severidad de NET.

Dado que la fisiopatología de la NET sigue sin determinarse, ningún tratamiento específico ha demostrado claramente su eficacia. Se ha demostrado que la suspensión inmediata del fármaco causante y todos los medicamentos no esenciales, así como la transferencia temprana del paciente a un centro de quemados se asocian con menores tasas de mortalidad (190). El cuidado oral diario, el cuidado de las heridas, el control del dolor, el equilibrio de líquidos y electrolitos, la prevención de infecciones, la termorregulación y la atención médica temprana son aspectos importantes del tratamiento, de manera similar al tratamiento de un paciente quemado, con el fin de promover una reepidermización rápida de las áreas afectadas.

1.17 El MOF en el paciente con NET

Poco se sabe de las especificidades con las que se presenta el fallo multiorgánico en pacientes NET. En la literatura se encuentra escasa información que explique la fisiopatología del MOF en el NET. (191,192,193,194,195,196).

2. JUSTIFICACIÓN

El conocimiento del patrón de resucitación y de disfunción de órganos en el enfermo crítico en general, y particularmente en el paciente quemado crítico, ha ayudado a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad crítica y del trauma en general, y a la propuesta de protocolos de resucitación y de variables de monitorización.

El reconocimiento de que los pacientes con NET son tratados de forma óptima en UCIs dedicadas al tratamiento de pacientes quemados (unidades de grandes quemados) ha permitido que los pacientes con NET reciban un manejo semejante al de los pacientes quemados, basado en la común fisiopatología: la pérdida de una superficie cutánea extensa. Por otro lado, el manejo de pacientes con NET en el ámbito de la medicina intensiva ha permitido también el estudio de la NET como un síndrome caracterizado por un insulto que requiere una resucitación inicial, que induce en el huésped una respuesta inflamatoria y, en algunos casos, el desarrollo de disfunción secuencial de órganos y, ocasionalmente, la muerte.

En este contexto, y por las razones históricas y de comprensión de la naturaleza de la NET comentadas, son todavía desconocidos aspectos de la NET propios de cualquier enfermedad crítica, y especialmente propios de pacientes quemados: la descripción del patrón de disfunción de órganos y de resucitación, y su relación con la mortalidad; el conocimiento de las variables relacionadas con la resucitación que se asocian con la mortalidad y de cómo se comparan sus características discriminativas con las de otras variables comúnmente en uso; y el efecto de la disfunción cardiovascular (i.e., recibir noradrenalina) sobre la subsiguiente disfunción de órganos y mortalidad.

Estos avances en el conocimiento, a los que el presente estudio se propone contribuir, tienen un interés que excede al puramente descriptivo. En efecto, los avances propuestos ayudarán a una mejor resucitación y monitorización de los pacientes con NET, al diseño de mejores estrategias terapéuticas que eviten la disfunción de órganos, y a una definición objetiva de parámetros definitorios de una resucitación adecuada.

En resumen, el presente estudio se propone contribuir a importantes avances en el conocimiento de la NET que determinarán en el futuro no sólo una mejor comprensión de la enfermedad, sino también un mejor tratamiento y una más adecuada monitorización.

3. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS GENERAL

Existe en pacientes con NET una la relación entre las variables vinculadas con la resucitación y la mortalidad.

3.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. Existen patrones diferenciados de mortalidad (precoz, tardía).
2. Existe una relación entre el patrón de resucitación y la mortalidad
3. Es posible identificar variables relacionadas con la resucitación que discriminan la mortalidad.
4. Las variables vinculadas con la resucitación discriminan la mortalidad de forma comparable a otras variables predictoras comúnmente en uso.
5. La administración de noradrenalina se asocia con desenlaces desfavorables.
6. Es posible definir criterios definitorios de una resucitación inadecuada.

4. OBJETIVOS

1. Definir los patrones de mortalidad en pacientes con NET.
2. Describir el patrón de resucitación de pacientes con NET y estudiar su relación con la mortalidad.
3. Identificar las variables relacionadas con la resucitación que mejor discriminan la mortalidad.
4. Comparar el comportamiento discriminativo de las variables relacionadas con la resucitación con el de otras variables pronósticas en uso común.
5. Estudiar la relación entre la administración de noradrenalina durante la fase de resucitación y desenlaces desfavorables como la disfunción de órganos subsiguiente y la mortalidad.
6. Proponer criterios que definan una resucitación inadecuada en pacientes con NET.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo clínico-analítico de cohorte.

5.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la Unidad de Grandes Quemados (UGQ) del Hospital Universitario de Getafe (Madrid).

Unidad con capacidad para 6 pacientes ubicados en habitaciones individuales con todo el equipo humano y material de una unidad de cuidados intensivos.

Desde su apertura en 1992 la UGQ de Hospital Universitario de Getafe es una unidad de referencia para el manejo quemado crítico, y de otras condiciones que como en el paciente quemado se caracterizan por pérdida extensas de piel como lo es la NET.

Los pacientes son tratados por un equipo multidisciplinar de médicos intensivistas, cirujanos plásticos, dermatólogos, oftalmólogos, y todos los especialistas necesarios para sus cuidados.

5.3. PERIODO DEL ESTUDIO

Desde el 01 de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 2016.

5.4. SUJETOS DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados en la UGQ.
- Diagnóstico anatomo patológico de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).
- Afectación cutánea mayor o igual al 10% de la superficie corporal y/o de una o más mucosas epiteliales.
- Edad mayor de 16 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 16 años.
- Histología negativa para NET.
- En casos de reingresos a la UGQ solo se toma en cuenta el primer ingreso.

Procedencia de los sujetos

En la UGQ ingresan pacientes de la Comunidad de Madrid procedentes de otros Hospitales y de Comunidades vecinas.

En el presenta estudio se incluyen todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión sin tener en cuenta la procedencia.

5.5. METODOLOGÍA

Protocolo del estudio

Se revisaron las historias clínicas de 1500 pacientes ingresados en la UGQ entre 1992 y 2016.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron 84.

Se solicitan al archivo del hospital los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Se valoró de manera retrospectiva la historia clínica, hojas de enfermería, donde estaban recogidas las variables de cada sujeto (constantes vitales, fluidos, diuresis, balance, drogas, etc.).

Las variables se recogieron en una hoja diseñada para tal propósito.

Todos los datos fueron recogidos como *información disociada de forma reversible* en una hoja diseñada para ello.

Sólo el investigador principal conoce la correspondencia de códigos asignados y la identidad del enfermo. La información fue guardada en una hoja Excel (Microsoft Office Excel).

Variables del estudio

- Variables demográficas

- Edad en años.
- Sexo.
- Antecedentes personales patológicos: HTA, EPOC, Diabetes Mellitus, Enfermedad renal previa, Insuficiencia Cardíaca clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA), Cáncer, Enfermedad hepática.
- Hábitos tóxicos: Alcohol, tabaco u otras drogas de abuso.

- **Variable clínicas**

- Desde el día 0 hasta el día 14 de estancia en la UGQ
- El día 0, fue el día y hora de ingreso hasta las 08:00 de la mañana del día siguiente.
- El día 1 comienza a las 08:00 horas de la mañana posterior al ingreso.
- Los pacientes procedentes de otros centros se consideran el día 0 al día y hora en el que ingresan a la UGQ hasta las 08:00 horas del día siguiente.
- Variables cualitativas y variables cuantitativas como fecha inicio fármaco responsable, fecha inicio del rash, aparición de pródromo gripal, fecha de atención hospitalaria, y hora y fecha de ingreso y alta de la UGQ.
- Días transcurridos entre la aparición de lesiones y el ingreso a UGQ.
- Tiempo hasta la detección de la NET.
- Tiempo hasta la re-epitelización completa.
- Estancia media en la UGQ
- Peso, frecuencia cardiaca, temperatura en grados centígrados.
- Porcentaje de superficie total afectada.
- Ingresos de fluidos y diuresis (ml/hr) en las horas del día 0 (podían ser menos de 24 horas dependiendo hora de ingreso) y las 24 horas de los días siguientes.
- Balance hídrico (ml/hr): es la diferencia de los fluidos recibidos por el paciente y la diuresis.
- Presión arterial media (PAM). Se calcula como presión arterial diastólica (PAD) + 1/3 de la presión arterial sistólica (PAS) menos la PAD.
- Drogas vaso activas empleadas (noradrenalina, dopamina y dobutamina).
- Dosis de drogas vaso activas (ug/Kg/min).
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂): concentración de oxígeno que el paciente está inspirando.
- PaO₂/FiO₂: Cociente entre la PaO₂ y la FiO₂.

- Necesidad de ventilación mecánica durante el ingreso.
- Diagnóstico de infección.
- Necesidad de técnicas de soporte renal.
- Mortalidad en UGQ.

Estas variables solo fueron calculadas en el momento del ingreso.

- **Variables analíticas:** se recogieron todos los datos analíticos de las analíticas del momento de ingreso (día 0) y de los días siguientes a las 08:00 horas.

- Bioquímica sérica: creatinina, urea, Na^+ , K^+ y HCO_3^- .
- Gasometría arterial.
- Hemograma: leucocitos y plaquetas, hemoglobina y eritrocitos.
- Coagulación: Actividad de protrombina, INR. Tiempo de cefalina, Actividad de protrombina.
- Perfil hepático (bilirrubina total ALT, GOT, GGTM fosfatasa alcalina, LDH)

Estas variables sólo se recogieron al ingreso para el cálculo del SAPS II

- **Variables calculadas**

- **SCORTEN.** Se calculó, mediante las variables fisiológicas correspondientes al ingreso (urea mayor 60 mg/dl, frecuencia cardiaca mayor 120 latidos por minuto, superficie cutánea afectada, neoplasia sólida o hematológica, bicarbonato menor 20 mmol/L, glucemia, edad menor 40 años.
- **SOFA.** Se calculó para valorar la disfunción de los diferentes órganos evaluados (en nuestro caso: cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico o coagulación; no fue valorado el sistema nervioso).
- **SOFA 0.** Es el cálculo en el momento del ingreso.
- **APACHE II.** Se realizó el cálculo en las primeras 24 horas del ingreso.
- **SAPS II.** Se realizó el cálculo en las primeras 24 horas del ingreso.

- **Variables del tratamiento sistémico de la NET**

- Ciclosporina. En nuestra cohorte, el enfoque en el tratamiento sistémico utilizado es la ciclosporina A (3-4 mg/kg/día, oral, repartida en dos tomas. Dosis intravenosa 1,3 mg/kg/día) con una duración del tratamiento que no superó las 4 semanas. Codificada como SI/NO. No se administró en la unidad otro tratamiento dirigido contra la NET que no fuera ciclosporina.
- Corticoides. Se distinguió aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides sistémicos (Prednisona a 1-2 mg/kg) para tratar la NET de los que lo tomaban por morbilidades previas.

- **Variables del tratamiento local de piel y mucosas.**

Se recogió, si se utilizó cobertura sintética o no, en las zonas cutáneas afectadas de NET.

Así mismo, en aquellos pacientes tratados con cobertura cutánea sintética, se realizó una búsqueda en la historia clínica y la base microbiológica durante el episodio agudo, para identificar aquellos pacientes que fueron diagnosticados de infección de las zonas afectadas y cubiertas, que fueron responsables de un episodio de sepsis de cualquier gravedad.

Se identificó en la historia clínica mediante valoraciones del servicio de oftalmología, aquellos pacientes con lesiones oculares, el tipo de lesión que sufrían y se aplicó o no tratamiento con membrana amniótica.

5.6. DEFINICIONES

Ventilación mecánica

Se dividió en precoz si fue preciso iniciarla en las primeras 72 horas y tardía si se inició más allá de las 72 horas. La ventilación mecánica se inició si había evidencia de fallo respiratorio o hipoxemia, bajo nivel de conciencia, necesidad de sedación profunda y analgesia, o compromiso de la vía aérea.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, disfunciones de órganos e infecciones.

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

El SIRS se define cuando se presentan dos o más de los siguientes criterios (123):

- ☐ Fiebre de más de 38° C o menor de 36° C.
- ☐ Frecuencia cardíaca de más de 90 latidos por minuto.
- ☐ Frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones por minuto o tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) inferior a 32 mmHg
- ☐ Recuento anormal de glóbulos blancos (>12.000/μL o <4.000/μL o >10% de formas inmaduras (bandemia))

- Disfunciones de órganos.

Se definió fracaso cardiovascular, respiratorio, renal, hematológico y hepático por las variables recogidas para cada órgano específico correspondiente a la escala SOFA.

- Infecciones:

Infección cutánea requiere la identificación de zonas desprendidas o afectadas, con presencia de exudado purulento bajo la cobertura sintética de biobrane y aislamiento de un microorganismo patógeno con más de 100.000 UFC.

Infección respiratoria. Se consideró el diagnóstico si el paciente recibió antibióticos más de 3 días y presentó confirmación microbiológica en cultivo de aspirado bronquial.

Bacteriemia. Se consideró el diagnóstico si el paciente recibió antibióticos más de 3 días y presento confirmación microbiología de dos hemocultivos positivos para un patógeno.

Infección urinaria. Se consideró el diagnóstico de infección si el paciente recibió antibióticos más de tres días y presentó confirmación microbiológica mayor de 100.000 UFC.

Se registraron todas las infecciones que presentó el paciente, el microorganismo involucrado y el tratamiento antibiótico recibido.

5.7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Variables

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa IBM SPSS Statistics 21.0. Los tipos de variables estudiadas fueron: variables cualitativas, cuantitativas, cuantitativas recodificada y transformadas.

Estrategia del estudio

La estrategia del estudio fue realizar en primer lugar, un estudio descriptivo de la muestra seguido de un análisis univariante y otro multivariante si fuera posible para demostrar la asociación de variables de forma ajustada.

Distribución de las variables

Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, siendo la hipótesis nula que la variable sigue una distribución gaussiana.

Estadística descriptiva de las variables del estudio

Las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencia absoluta (n) y relativa (%). Tras estudio de la normalidad de las variables cuantitativas, se expresaron como mediana sus rangos intercuartílicos.

Comparación entre variables cuantitativas (medianas) y cualitativas (proporciones)

En el análisis univariante, para la comparación de grupos se utilizó prueba de t de Student tras no rechazar la hipótesis nula de normalidad de las variables o bien, en su caso, mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher y de la Chi cuadrado, cuando se encontraba indicado.

Asociación entre variables (univariante y multivariante)

La asociación univariante de las variables de interés se analizó mediante la p, el test de la Chi cuadrado, que permite calcular el valor de p para comparar los diferentes grupos, así como el riesgo (medido como la odds ratio [OR] y el intervalo de confianza [IC] del 95%)

Para valorar la asociación multivariante entre variable independientes con una variable dependiente se realizó un análisis multivariante de regresión logística para encontrar un modelo estimativo (no predictivo) que permita concluir sobre la estimación de la asociación entre la variable independiente de interés y la variable dependiente. La pregunta siempre es: ¿se asocia, por ejemplo, el fracaso temprano cardiovascular con la mortalidad, tras ajustar para otras variables?

Para contestar a esta pregunta se diseña una estrategia de modelización que, partiendo de un modelo máximo, elimina de forma secuencial las variables que no son de confusión de acuerdo con el valor de p , buscando finalmente si la variable de interés se asocia de forma significativa con la variable dependiente (la mortalidad).

Se siguió una estrategia de *backward*, según la cual, partiendo del modelo máximo, se van eliminando variables que no modifican la OR entre las variables de interés y la variable dependiente en más de un 10% (es decir no son variables de confusión). Sí en el proceso manual (no automático) de eliminación de variables, se llega a una variable que cambia la mencionada OR mayor 10%, se finaliza el proceso. Se busca si en ese modelo final permanece la variable de interés como asociada de forma significativa con la variable dependiente (ej., la mortalidad).

El modelo máximo incluye las variables que en el análisis univariante demuestran asociación con la variable dependiente (p menor 0,1), así como aquellas que se consideraron de interés clínico. Se estudió la colinealidad y la interacción. Se respetó la norma de introducir en el modelo máximo un máximo de 1 variable por cada 10 eventos.

Aun cuando la estrategia descrita es la correcta aproximación del estudio de la asociación entre variables, en el caso presente nuestro estudio se encuentra fuertemente limitado, ya que el estudio de la mortalidad ofrece sólo la posibilidad de incluir en el modelo máximo 1-2 variables, puesto que se registraron 16 eventos (muertes), y se respetó la norma de incluir una variable por cada evento.

Modelo máximo para análisis multivariante

Siguiendo la norma habitual de incluir en el modelo máximo un máximo de 1 variable por cada 10 eventos, fue posible incluir en el modelo máximo tan solo 2 variables, puesto que se registraron solo 16 eventos (muertes). Por tanto, fue necesario realizar cada modelo estimativo de forma repetida. Es decir, un modelo para la relación de la mortalidad con, por ejemplo, la disfunción cardiovascular ajustando

como máximo parta otra variable (número máximo de variables son 2), seleccionando siempre una variable que refleje de forma global la gravedad del paciente en nuestro caso el APACHE II. A continuación, para el análisis de otra asociación se hizo otro modelo para la variable correspondiente (por ejemplo, la disfunción respiratoria) con la mortalidad, ajustando para el APACHE II puesto que sólo pueden ser incluidas en el modelo un número máximo de dos variables).

Las características de los modelos predictivos fueron probadas y comparadas entre los diferentes modelos mediante el área bajo la ROC.

5.8. OTRAS CONSIDERACIONES

Los datos se presentan como y rango intercuartílico (según la distribución no normal de las variables) para las variables cuantitativas; o bien como n y proporción (porcentaje) para las variables cualitativas. La fuerza de la asociación se expresa como la OR y el IC del 95%.

La serie de pacientes estudiada es de gran valor, siendo una de las más grandes y más detalladamente estudiadas. Una vez disponible la información, es de esperar (como ya está siendo el caso) que diferentes estudios se lleven a cabo, también enriquecida la serie con los casos nuevos que se vayan incluyendo. Se espera que se originen diferentes publicaciones que, en su caso, tengan también una utilidad para futuros doctorandos cuya necesaria formación metodológica pueda cumplirse mediante el análisis de la serie de pacientes y el uso de los métodos pertinentes de acuerdo con los objetivos propuestos. Parte, pues, de la información recogida y de los métodos descritos no serán necesariamente utilizados en el presente estudio.

5.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del presente estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe.

La recogida y tratamiento de los datos se hizo de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 sobre protección de datos de carácter personal y la ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Los datos se recogieron, como se ha descrito más arriba, de forma disociada reversiblemente. Sólo el investigador principal del estudio conoce la correspondencia de los códigos asignados y la identidad del paciente.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

6.1.1. Características generales

Se identificaron 84 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. La edad mediana de los pacientes fue de 50 años, con una discreta mayor prevalencia de mujeres entre la población (57%). La superficie cutánea afectada fue extensas (mediana 75% de la superficie corporal). La estancia mediana en UGQ fue de unos 14 días. (**Tabla 6**).

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de pacientes con NET.

	Población de estudio (n=84)
Características clínicas	
Edad (años)	50,00 (34,25-67,00)
Sexo (mujer)	48 (57%)
Superficie cutánea afectada (%)	75,00 (50,00-90,00)
Estancia en UGQ (días)	13,85 (6,74-26,49)
Infección	
Sepsis de origen cutáneo	16 (19%)
Bacteriemia	26 (31%)
Neumonía	28 (33%)
Infección del tracto urinario	14 (17%)
Necesidad de ventilación mecánica	47 (56%)
Duración de la ventilación (días) (n=47)	15,66 (9,86-27,10)
Disfunción de órganos	
Cardiovascular	24 (28%)
Respiratorio	24 (28%)
Renal	10 (12%)
Hepático	4 (5%)
Hematológico	8 (10%)
pH arterial día 1	7,420 (7,360-7,450)
SOFA día 0	1,00 (0,00-4,00)
SOFA día 1	2,00 (0,00-4,00)
SOFA día 2	2,00 (0,00-5,00)

SOFA día 3	2,00 (0,00-5,00)
Scores de gravedad	
Apache II	13,00 (11,00-16,00)
SAPS II	35,00 (28,00-45,75)
SCORTEN	3,00 (2,00-3,00)
Mortalidad	16 (19%)
Temprana (≤ 72 h)	2 (2,4%)
Tardía (> 72 h)	14 (17%)

La **prevalencia de infección** fue elevada para los diferentes tipos de infección registrados (bacteriemia, neumonía, sepsis de origen cutáneo, infección del tracto urinario).

Tabla 7. Fármacos implicados en el desarrollo de NET.

FARMACOS	NET= 84		%
Fenitoina	13	Seguro 11, Probable 2	16
Alopurinol	9	Seguro 5, Probable 4	11
Paracetamol	8	Seguro 6, Probable 2	10
Levofloxacin	6	Seguro 5, Probable 1	7
Fenobarbital	5	Seguro 4, Probable 1	6
Amoxicilina-clavulánico	4	Seguro 1, Probable 3	5
Tetrabramato/Carbamazepina	4	Seguro 1, Probable 3	5
Diclofenaco	4	Seguro 3, Probable 1	5
Ibuprofeno	4	Seguro 1, Probable 3	5
Metamizol	3	Seguro 2, Probable 1	4
Piroxicam	3	Seguro 1, Probable 2	4
Nabumetona	2	Seguro 1, Probable 1	2
Dapsona	1		1
Hidroxiclороquina	1		1
Múltiples fármacos	15		18
No identificado	2		2

El fármaco más comúnmente implicado fue la fenitoína (**Tabla 7**). En 74 de los 84 pacientes se identificó un fármaco (seguro o probable) como responsable del episodio

de NET. En la mitad de los casos la asociación fue segura y en la mitad fue probable (Tabla 8).

Tabla 8. Características del episodio de NET.

Manifestaciones clínicas	Población de estudio (n=84)
Cuadro gripal prodrómico	25 (30%)
Fármaco desencadenante seguro	43 (51%)
Fármaco desencadenante probable o múltiple	31 (49%)
Afectación mucosa	
0 mucosas	17 (20%)
1 mucosa	16 (19%)
> 1 mucosa	51 (61%)
Tiempo fármaco-rash (días)	15,0 (8,0-26,0)
Tiempo rash-hospital (días)	1,5 (0,0-5,0)
Tiempo rash-hospital modificado (días)	2,0 (1,0-5,0)
Tiempo rash-UGQ (días)	5,0 (3,0-8,0)
Tiempo hospital-UGQ (días)	2,0 (0,0-6,8)
Tiempo hospital-UGQ modificado (días)	2,0 (0,0-5,0)
Tiempo UGQ-stop (días)	2,0 (2,0-4,0)
Tiempo rash-stop (días)	8,0 (5,5-11,5)
Tiempo UGQ re-epitelización (días)	7,0 (5,0-11,5)
Tiempo rash-re-epitelización (días)	14,0 (9,5-19,5)

La mayor parte de los casos (80%) presentaron afectación de al menos una mucosa (Tabla 8).

El tiempo medio desde el comienzo de la administración del fármaco y la aparición del rash fue de unos 15 días. Los pacientes acudieron al hospital una mediana de 1,5 días

tras la aparición del rash y fueron remitidos a nuestro centro tras una mediana de 2,0 días. La progresión de las lesiones se detuvo una mediana de 2,0 días tras el ingreso en UGQ e inicio inmediato del tratamiento, y se observó re-epitelización tras una mediana de 9 días de tratamiento (**Tabla 8**).

Se registró tratamiento con corticoides previo al ingreso en nuestro centro como indicación terapéutica para la NET en 50 pacientes (59%). De acuerdo con el protocolo de tratamiento de nuestro centro, todos los enfermos (excepto los admitidos al comienzo del período de tiempo analizado), reciben tratamiento con ciclosporina A (80 pacientes en la serie [95%]). De acuerdo con el principio de cubrir la superficie cutánea desnuda, recibieron cobertura con Biobrane® 67 pacientes (80%).

6.1.2 Mortalidad

La **mortalidad** predicha para el SCORTEN calculado en nuestra población (3 de mediana) es del 35%. Se observó una mortalidad en nuestra población de 16 entre 84 pacientes (19,4%) (**Tabla 6**).

Se apreciaron dos patrones claramente diferenciados de mortalidad: uno precoz, que sucede de forma rápida, en ≥ 72 h tras el ingreso en la UGQ, en el contexto de disfunción multiorgánica grave (*vide infra*); y otro tardío (≥ 72 h tras el ingreso). Los dos pacientes que fallecieron de forma precoz permanecieron en la UGQ 1 y 2,7 días, respectivamente. El primer fallecimiento del grupo de no supervivientes tardíos sucedió el día 4,4. La mediana (RIQ) de tiempo de estancia en UGQ de los pacientes no supervivientes tardíos (n=14) fue de 18,52 (6,92-30,64) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Tiempo de estancia de los supervivientes (n=68) y no supervivientes (n=16).

Se aprecia un patrón de no supervivencia precoz (pacientes que fallecen ≤ 72 h tras el ingreso) y un patrón tardío (pacientes que fallecen > 72 h tras el ingreso).

Supervivientes (n=68)			No supervivientes (n=16)		
Tiempo de estancia	Frecuencia	Porcentaje acumulado	Tiempo de estancia	Frecuencia	Porcentaje acumulado
1,667	1	1,5	1,010	1	6,3
1,958	1	2,9	2,667	1	12,5
2,875	1	4,4	4,375	1	18,8
3,156	1	5,9	5,750	1	25,0
3,208	1	7,4	6,667	1	31,3
3,917	1	8,8	7,000	1	37,5

Tabla 9. Tiempo de estancia de los supervivientes (n=68) y no supervivientes (n=16).

Se aprecia un patrón de no supervivencia precoz (pacientes que fallecen ≤ 72 h tras el ingreso) y un patrón tardío (pacientes que fallecen >72 h tras el ingreso).

4,083	1	10,3	9,958	1	43,8
4,156	1	11,8	14,521	1	50,0
4,208	1	13,2	17,340	1	56,3
5,042	2	16,2	19,708	1	62,5
5,146	1	17,6	22,771	1	68,8
6,125	1	19,1	23,583	1	75,0
6,167	3	23,5	30,167	1	81,3
6,958	1	25,0	32,042	1	87,5
7,351	1	26,5	37,667	1	93,8
7,875	1	27,9	39,000	1	100,0
8,000	1	29,4			
8,042	1	30,9			
8,792	1	32,4			
9,667	1	33,8			
10,229	1	35,3			
11,063	1	36,8			
12,083	1	38,2			
12,583	1	39,7			
12,667	1	41,2			
12,792	1	42,6			
12,833	1	44,1			
12,917	1	45,6			
12,958	1	47,1			
13,000	1	48,5			
13,042	1	50,0			
13,667	1	51,5			
14,042	1	52,9			
14,208	1	54,4			
16,250	1	55,9			
16,375	1	57,4			
17,028	1	58,8			
17,042	1	60,3			
18,583	1	61,8			

Tabla 9. Tiempo de estancia de los supervivientes (n=68) y no supervivientes (n=16).

Se aprecia un patrón de no supervivencia precoz (pacientes que fallecen ≤ 72 h tras el ingreso) y un patrón tardío (pacientes que fallecen >72 h tras el ingreso).

18,997	1	63,2			
19,042	1	64,7			
19,396	1	66,2			
20,083	1	67,6			
20,125	1	69,1			
20,875	1	70,6			
20,958	1	72,1			
24,125	1	73,5			
25,417	1	75,0			
26,854	1	76,5			
28,000	1	77,9			
29,042	1	79,4			
29,073	1	80,9			
33,208	1	82,4			
33,639	1	83,8			
35,750	1	85,3			
37,042	1	86,8			
37,813	1	88,2			
40,375	1	89,7			
43,938	1	91,2			
46,083	1	92,6			
50,083	1	94,1			
52,083	1	95,6			
89,042	1	97,1			
97,917	1	98,5			
116,958	1	100,0			
Total	68	100,0		16	100

6.1.3 Disfunción multiorgánica

La prevalencia de disfunción de órganos (siempre referido a los primeros 3 días de ingreso en UGQ) osciló entre 28% para el sistema cardiovascular y

respiratorio, y 5% para el hepático. La mediana del valor del **SOFA** durante los primeros días no fue elevada para la población en general (**Tabla 6**).

Tabla 10. Disfunción de órganos en la población general (n=84).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios. Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	Población de estudio (n=84)			
		n	mediana	p25	p75
Disfunción cardiovascular	Día 0	84	0,000	0,000	0,000
	Día 1	84	0,000	0,000	0,000
Disfunción respiratoria	Día 2	81	0,000	0,000	2,000
	Día 3	81	0,000	0,000	2,500
	Día 0	84	0,000	0,000	2,000
	Día 1	84	0,000	0,000	2,000
	Día 2	81	0,000	0,000	2,000
	Día 3	81	0,000	0,000	2,000
Disfunción renal	Día 0	84	0,000	0,000	0,000
	Día 1	84	0,000	0,000	0,000
	Día 2	81	0,000	0,000	0,000
	Día 3	84	0,000	0,000	0,000
Disfunción hepática	Día 0	84	0,000	0,000	0,000
	Día 1	84	0,000	0,000	0,000
	Día 2	81	0,000	0,000	0,000
Disfunción hematológica	Día 3	81	0,000	0,000	0,000
	Día 0	84	0,000	0,000	1,000
	Día 1	84	0,000	0,000	1,000
	Día 2	82	0,000	0,000	1,000
	Día 3	81	0,000	0,000	0,000
SOFA total	Día 0	84	1,000	0,000	4,000
	Día 1	84	2,000	0,000	4,000
	Día 2	81	2,000	0,000	5,000
	Día 3	81	2,000	0,000	5,000
Disfunción cardiovascular	Días 0-3	81	0,000	0,000	0,000
	Días 3-7	64	0,000	0,000	0,000
	Día 7-14	42	0,000	0,000	0,000
Disfunción respiratoria	Días 0-3	81	0,000	0,000	1,000

Tabla 10. Disfunción de órganos en la población general (n=84).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios. Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Población de estudio (n=84)			
Variable	Día	n	mediana	p25	p75
	Días 3-7	64	0,000	0,000	0,750
	Día 7-14	42	0,000	-0,250	0,000
Disfunción renal	Días 0-3	81	0,000	0,000	0,000
	Días 3-7	64	0,000	0,000	0,000
	Día 7-14	42	0,000	0,000	0,000
Disfunción hepática	Días 0-3	81	0,000	0,000	0,000
	Días 3-7	64	0,000	0,000	0,000
	Día 7-14	42	0,000	0,000	0,000
Disfunción hematológica	Días 0-3	81	0,000	0,000	0,000
	Días 3-7	64	0,000	0,000	0,000
	Día 7-14	42	0,000	0,000	0,000
SOFA total	Días 0-3	81	0,000	0,000	2,000
	Días 3-7	64	0,000	-0,750	2,000
	Día 7-14	42	0,000	-1,000	1,000

La intensidad de la disfunción de órganos medida mediante la escala SOFA y presentado como medianas, como corresponde a la naturaleza no normal de los datos, permite apreciar en la población de pacientes con NET en su conjunto una baja intensidad de disfunción de órganos (mediana en general 0). Esta misma observación se puede hacer considerando los cambios en el tiempo de la escala SOFA y sus diferentes componentes (cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico) en diferentes períodos de tiempo (del día 0 al 3, del día 3 al 7, del día 7 al 14) (**Tabla 10**).

6.1.4 Resucitación con líquidos

Los ingresos de líquidos fueron de aproximadamente 2,6 ml/kg/h durante las primeras horas. La diuresis medida durante la fase de resucitación (días 0 a 3) fue superior a 1 ml/kg/h. El percentil 25 de 0,8 ml/kg/h indica que la gran mayoría de los pacientes, considerando el grupo en su conjunto, presentó una diuresis adecuada (>0,5 ml/kg/h) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Resucitación con líquidos en la población general (n=84).

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	n	mediana	p25	p75
Ingresos (ml/kg/h)	Día 0	84	3,797	2,580	6,039
	Día 1	82	2,962	2,075	5,200
	Día 2	81	2,798	1,911	4,692
	Día 3	77	2,458	1,667	4,201
Diuresis (ml/kg/h)	Día 0	84	1,196	0,786	1,765
	Día 1	82	1,181	0,813	1,667
	Día 2	81	1,204	0,865	1,667
	Día 3	77	1,324	0,833	1,696
Ingresos (ml/kg/h/superficie)	Día 0	84	0,069	0,043	0,108
	Día 1	82	0,053	0,034	0,085
	Día 2	81	0,046	0,029	0,084
	Día 3	77	0,044	0,028	0,078
Balance (ml/kg/h)	Día 0	84	2,688	1,085	4,904
	Día 1	82	1,691	0,799	3,351
	Día 2	81	1,346	0,622	3,036

Tabla 11. Resucitación con fluidos en la población general (n=84).

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	n	mediana	p25	p75
	Día 3	77	1,250	0,525	2,394
Balance (ml/kg/h/superficie)	Día 0	84	0,044	0,018	0,077
	Día 1	82	0,026	0,013	0,054
	Día 2	81	0,021	0,010	0,047
	Día 3	77	0,021	0,009	0,045
Ratio (ml/kg/h)	Día 0	84	3,319	1,798	5,810
	Día 1	82	2,586	1,563	4,487
	Día 2	81	2,160	1,475	4,500
	Día 3	76	2,029	1,364	2,909
Ratio (ml/kg/h/superficie)	Día 0	84	0,060	0,032	0,108
	Día 1	82	0,044	0,025	0,080
	Día 2	81	0,043	0,026	0,072
	Día 3	76	0,037	0,027	0,062

La cantidad de fluidos administrados (ingresos) fueron normalizados para la superficie cutánea afectada, con el objeto de más adelante comparar de forma adecuada los fluidos administrados en diferentes grupos (e.g., supervivientes versus no supervivientes, o disfunción cardiovascular presente o ausente) de acuerdo con la necesidad variable de cada paciente (valorada mediante la extensión de la superficie cutánea afectada). Los ingresos (tanto normalizados como no normalizados para la superficie cutánea afectada) fueron disminuyendo desde el día 0 al día 3.

La ratio ingresos/diuresis es una variable que informa de la eficiencia de la resucitación, indicando la cantidad de fluidos que se precisa para mantener una determinada diuresis. La ratio ingresos/diuresis fue de casi 1,8 (indicando que, para mantener una cierta diuresis, se precisa aproximadamente el doble de fluidos administrados). La ratio fue disminuyendo a lo largo del tiempo, hasta alcanzar valores próximos a 1, es decir, que se precisa una cantidad de fluidos aproximadamente igual a la diuresis para mantener los objetivos de resucitación deseados (**Tabla 11**).

6.1.5 Variables bioquímicas sensibles a la resucitación

La medición del equilibrio ácido-base mediante la gasometría arterial indicó que los pacientes en su conjunto presentaban un discreto grado de acidosis (bicarbonato arterial inferior a 24 mEq/l, y exceso de bases ligeramente negativo), manteniendo un pH arterial dentro del rango de la normalidad) (**Tabla 12**).

Tabla 12. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación en la población general (n=84).
Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	n	mediana	p25	p75
Bicarbonato arterial (mEq/L)	Día 0	84	21,000	23,85	26,000
	Día 1	84	22,000	24,000	26,000
	Día 2	82	22,925	25,000	28,000
	Día 3	80	22,000	25,000	28,000
pH arterial	Día 0	84	7,400	7,440	7,470
	Día 1	83	7,360	7,420	7,450
	Día 2	81	7,370	7,420	7,450
	Día 3	80	7,380	7,420	7,450
Exceso de bases arterial (mEq/L)	Día 0	84	-2,000	0,350	3,000
	Día 1	84	-1,000	0,500	2,975

Tabla 12. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación en la población general (n=84).
Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	n	mediana	p25	p75
	Día 2	82	-0,600	1,250	4,050
	Día 3	79	-0,400	1,400	4,000

6.2. COMPARACIÓN DE SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES

6.2.1 Características generales

En el **grupo de no supervivientes precoces** (n=2) se apreciaron importantes diferencias en comparación con el resto de los pacientes (n=82), cuya interpretación está dificultada por lo reducido del tamaño muestral. Aun en estas condiciones, algunas de las diferencias fueron estadísticamente significativas. La mediana de edad fue similar en ambos grupos, pero la superficie cutánea afectada sin alcanzar la significación estadística), APACHE II y SAPS II fueron mayores en el grupo de no supervivientes. Otras variables clínicas no fueron diferentes (**Tabla 13, Fig. 3**).

Tabla 13. Características clínicas de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Ver Material y Métodos para la explicación de la medición de los tiempos. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Los grupos se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Los valores son mediana y rango intercuartílico.

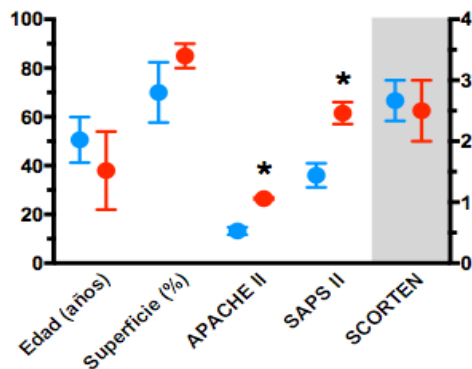
		Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Edad	Día 0	8 2	34.75	50,0	67,0	2	54,0	22,0		1,000
Superficie	Día 1	8 2	47.5	72.5	90,0	2	90,0	80,0		0,186
APACHE II	Día 3	8 2	10.75	13,0	16,0	2	27,0	26,0		0,005
SAPS II	Día 0	8 2	28,0	35,0	45,0	2	66,0	57,0		0,009
SCORTEN	Día 1	8 2	2,0	3,0	3,0	2	3,0	2,0		0,785
Fármaco-rash	Día 2	7 5	8,0	15,0	26,0	2	5.5	0,0	-	0,124

Tabla 13. Características clínicas de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

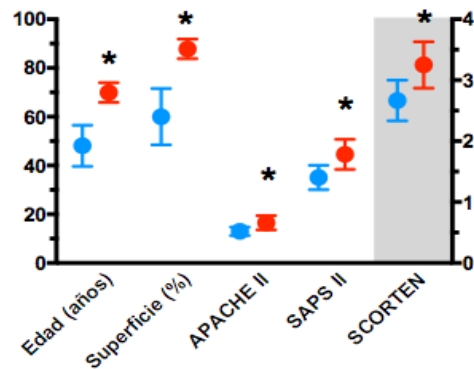
Ver Material y Métodos para la explicación de la medición de los tiempos. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Los grupos se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Rash-hospital	Día 3	8 2	0,0	1,0	5,0	2	3,0	2,0	-	0,551
Rash-hospital (modificado)	Día 0	6 6	1,0	2,0	5.25	2	3,0	2,0	-	0,844
Rash-UGQ	Día 1	8 2	3,0	5,0	8,0	2	5.5	2,0	-	0,941
Hopsital-UGQ	Día 2	8 2	0,0	2,0	7,0	2	2.5	0,0	-	0,683
Hopsital-UGQ (modificado)	Día 3	8 2	0,0	2,0	5,0	2	2.5	0,0	-	0,807
UGQ-detención	Día 0	6 8	2,0	2,0	4,0	1	1,0	1,0	1,0	0,290
Rash-detención	Día 1	6 8	6,0	8,0	11.75	1	3,0	3,0	3,0	0,203
UGQ-reepitelización	Día 2	6 9	5,0	7,0	11.5	0	-	-	-	NA
Rash-reepitelización	Día 3	6 9	9.5	14,0	19.5	0	-	-	-	NA

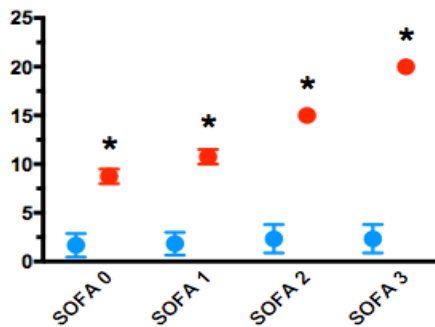
Características de no supervivientes precoces



Características de no supervivientes tardíos



Características de no supervivientes precoces



Características de no supervivientes tardíos

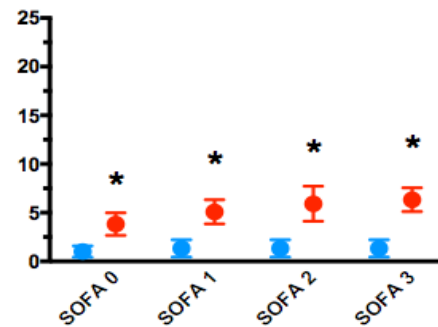


Figura 3. Variables demográficas y disfunción de órganos de órganos en pacientes con NET. Se comparan pacientes que fallecen de forma precoz (n=2, en comparación con el resto de los pacientes, n=82), o que fallecen de forma tardía (n=14, en comparación con los supervivientes n=68). SOFA se mide en diferentes momentos (día 0, 1, 2 y 3). En rojo: fallecidos. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Área sombreada: valores en eje Y de la derecha. *p<0,05 (prueba de la U de Mann-Whitney).

Tabla 14. Características clínicas de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).
Ver Material y Métodos para la explicación de la medición de los tiempos. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Los grupos se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Supervivientes (n=68)				No supervivientes tardíos (n=14)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Edad	Día 0	6 8	33.25	48.5	62.5	1 4	64,0	68,0	77.75	0,001
Superficie	Día 1	6 8	40,0	60,0	80,0	1 4	80,0	90,0	93.5	0,001
APACHE II	Día 3	6 8	10,0	13,0	16,0	1 4	12.75	14.5	22.25	0,018
SAPS II	Día 0	6 8	26.5	35,0	43.75	1 4	34,0	44.5	55.25	0,024
SCORTEN	Día 1	6 8	2,0	3,0	3,0	1 4	2.75	3,0	4,0	0,068
Fármaco-rash	Día 2	6 6	8,0	15,0	27.25	9	11,0	16,0	22.5	0,864
Rash-hospital	Día 3	6 8	0,0	1,0	4.75	1 4	-2,0	2,0	7,0	0,616
Rash-hospital (modificado)	Día 0	5 5	1,0	2,0	5,0	1 1	1,0	4,0	7,0	0,281
Rash-UGQ	Día 1	6 8	3,0	5,0	8,0	1 4	2.75	6.5	10,0	0,331
Hopsital-UGQ	Día 2	6 8	0,0	2,0	6,0	1 4	0,0	1.5	13.5	0,940
Hopsital-UGQ (modificado)	Día 3	6 8	0,0	2,0	4.75	1 4	0,0	1.5	7.5	0,900
UGQ-detención	Día 0	6 0	2,0	2,0	4,0	8	1,0	2,0	4,0	0,508
Rash-detención	Día 1	6 0	6,0	8,0	12,0	8	4.25	8.5	10.75	0,841
UGQ-reepitelización	Día 2	5 8	6,0	7.5	11,0	1 1	4,0	6,0	14,0	0,406
Rash-reepitelización	Día 3	5 8	9.75	13.5	19,0	1 1	5,0	16,0	21,0	0,774

El **grupo de no supervivientes tardíos** (n=14), en comparación con el resto de la población (n=68), la edad, superficie cutánea afectada, APACHE II, SAPS II, y (sin alcanzar la significación estadística) el SCORTEN, fueron mayores (**Tabla 14, Fig. 3**).

6.2.2 Disfunción de órganos

En el **grupo de no supervivientes precoces** (n=2) la disfunción de órganos fue marcadamente más severa que en el resto de los pacientes (n=82), alcanzado la significación estadística (aun cuando el tamaño muestral es obviamente muy reducido) para la disfunción cardiovascular, respiratoria y hematológica. La valoración global de la disfunción de órganos mediante el SOFA total también fue mayor en los no supervivientes que en los supervivientes. El cambio en el tiempo durante la estancia en la UGQ previa al fallecimiento (desde el día 0 hasta el día 3 o hasta el fallecimiento) fue mayor en no supervivientes que en supervivientes para el SOFA renal y hepático (pero no para el SOFA cardiovascular, respiratorio, y hematológico) (**Tabla 15, Fig. 3**).

Tabla 15. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Disfunción cardiovascular	Día 0	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	2,000	2,00 0	2,00 0	0,046
	Día 1	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	4,000	4,00 0	4,00 0	0,021
Disfunción respiratoria	Día 2	80	0,000	0,00 0	2,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,148
	Día 3	80	0,000	0,00 0	2,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,173
	Día 0	82	0,000	0,00 0	1,25 0	2	2,500	2,00 0		0,083
	Día 1	82	0,000	0,00 0	2,00 0	2	3,000	3,00 0	3,00 0	0,041
	Día 2	80	0,000	0,00 0	2,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,049
	Día 3	80	0,000	0,00 0	2,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,049
Disfunción renal	Día 0	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	1,500	0,00 0		0,359
	Día 1	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	1,500	0,00 0		0,359

Tabla 15. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				p
		n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	
	Día 2	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	0,000	0,00 0	0,00 0	0,840
	Día 3	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	2,000	0,00 0		0,359
Disfunción hepática	Día 0	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	0,000	0,00 0	0,00 0	0,785
	Día 1	82	0,000	0,00 0	0,00 0	2	0,000	0,00 0	0,00 0	0,807
	Día 2	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	3,000	3,00 0	3,00 0	0,049
	Día 3	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,025
Disfunción hematológica	Día 0	82	0,000	0,00 0	1,00 0	2	3,500	3,00 0		0,003
	Día 1	82	0,000	0,00 0	1,00 0	2	3,000	3,00 0	3,00 0	0,009
	Día 2	81	0,000	0,00 0	1,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,024
Disfunción cardiovascular	Día 3	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,025
	Días 0-3	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	2,000	2,00 0	2,00 0	0,37
	Días 3-7	64	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
	Día 7-14	42	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
SOFA total	Día 0	82	1,000	0,00 0	4,00 0	2	9,500	8,00 0		0,005
	Día 1	82	1,500	0,00 0	4,00 0	2	11,500	10,0 00		0,001
	Día 2	80	2,000	0,00 0	5,00 0	1	15,000	15,0 00	15,0 00	0,025
	Día 3	80	2,000	0,00 0	5,00 0	1	20,000	20,0 00	20,0 00	0,025
Disfunción respiratoria	Días 0-3	80	0,000	0,00 0	1,00 0	1	1,000	1,00 0	1,00 0	0,420
	Días 3-7	64	0,000	0,00 0	0,75 0	0				
	Día 7-14	42	0,000	- 0,25 0	0,00 0	0				
Disfunción renal	Días 0-3	80	0,000	0,00	0,00	1	4,000	4,00	4,00	0,025

Tabla 15. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				p
		n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	
				0	0			0	0	
	Días 3-7	64	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
Disfunción hepática	Día 7-14	42	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
	Días 0-3	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	4,000	4,00 0	4,00 0	0,025
	Días 3-7	64	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
	Día 7-14	42	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
Disfunción hematológica	Días 0-3	80	0,000	0,00 0	0,00 0	1	1,000	1,00 0	1,00 0	0,123
	Días 3-7	64	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
	Día 7-14	42	0,000	0,00 0	0,00 0	0				
SOFA total	Días 0-3	80	0,000	0,00 0	2,00 0	1	12,000	12,0 00	12,0 00	0,025
	Días 3-7	64	0,000	- 0,75 0	2,00 0	0				
	Día 7-14	42	0,000	- 1,00 0	1,00 0	0				

El estudio de la asociación entre las diferentes disfunciones de órganos y la mortalidad mediante un análisis de regresión logística indicó que todas las disfunciones de órganos se asocian a la mortalidad de acuerdo con la estimación puntual del riesgo (odds ratio), aun cuando la significación estadística se alcanza sólo para la disfunción renal, hepática y hematológica, no alcanzando la significación estadística para el sistema cardiovascular y respiratorio (**Fig. 4**).

En el **grupo de no supervivientes tardíos (n=14)**, en comparación con los supervivientes (n=68), presentó asimismo un mayor grado de disfunción de órganos para el sistema cardiovascular, respiratorio y renal. La diferencia entre ambos grupos no fue significativa para el SOFA hepático (excepto el día 0) y hematológico. Asimismo, la valoración global de la disfunción de órganos mediante el cálculo del

SOFA total, indicó mayor grado de disfunción de órganos en el grupo de no supervivientes. Finalmente, el cambio en el tiempo (día 0 a día 3) de la disfunción de órganos fue más marcado en los no supervivientes que en los supervivientes para (casi alcanzando la significación estadística) el SOFA cardiovascular, respiratorio y SOFA total. El cambio del día 3 al día 7 fue sólo estadísticamente significativo para el SOFA hepático y SOFA total. El cambio del día 7 al día 14 sólo fue significativo para el SOFA hematológico (Tabla 16, Fig. 4).

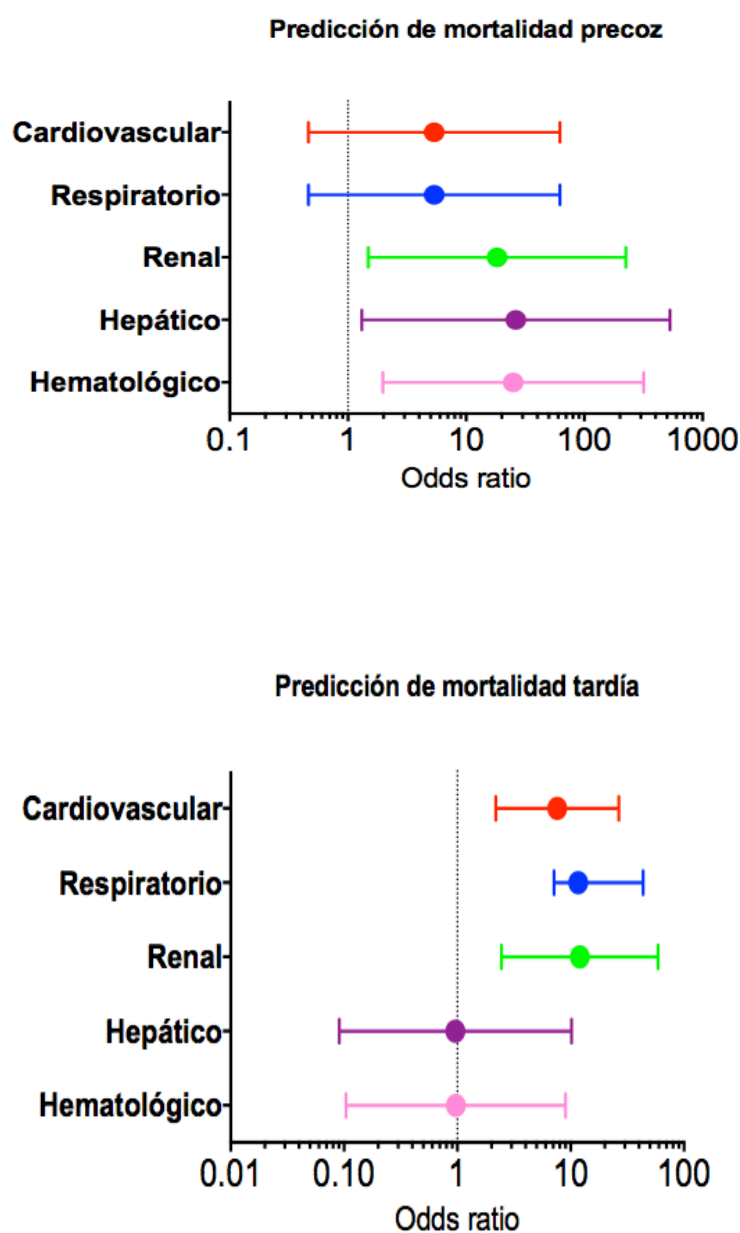


Figura 4. Riesgo de mortalidad asociado con cada disfunción de órgano.

Tabla 16. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los días indicados o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=68)				No supervivientes precoces (n=14)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Disfunción cardiovascular	Día 0	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	3,25 0	0,019
	Día 1	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	4,00 0	0,134
	Día 2	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	2,500	0,00 0	4,00 0	0,000
	Día 3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	2,500	0,00 0	4,00 0	0,001
Disfunción respiratoria	Día 0	68	0,000	0,00 0	1,00 0	14	1,500	0,00 0	2,00 0	0,009
	Día 1	68	0,000	0,00 0	1,00 0	14	3,000	0,75 0	3,00 0	0,000
Disfunción renal	Día 2	66	0,000	0,00 0	1,00 0	14	2,000	0,75 0	3,00 0	0,000
	Día 3	66	0,000	0,00 0	1,00 0	14	2,500	1,00 0	3,00 0	0,000
	Día 0	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	2,00 0	0,002
	Día 1	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	2,00 0	0,018
	Día 2	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,500	0,00 0	2,00 0	0,000
	Día 3	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,500	0,00 0	2,25 0	0,000
Disfunción hepática	Día 0	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	1,00 0	0,048
	Día 1	68	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	0,25 0	0,180
	Día 2	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	0,25 0	0,256
Disfunción hematológica	Día 3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	0,25 0	0,128
	Día 0	68	0,000	0,00 0	1,00 0	14	0,000	0,00 0	1,00 0	0,538
	Día 1	68	0,000	0,00 0	1,00 0	14	0,000	0,00 0	1,00 0	0,676
	Día 2	67	0,000	0,00 0	1,00 0	14	0,000	0,00 0	0,25 0	0,726
	Día 3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	1,00 0	0,547

Tabla 16. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los días indicados o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=68)				No supervivientes precoces (n=14)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
SOFA total	Día 0	68	1,000	0,00 0	2,00 0	14	4,000	1,75 0	5,75 0	0,001
	Día 1	68	1,000	0,00 0	3,00 0	14	5,500	2,75 0	7,00 0	0,001
	Día 2	66	1,000	0,00 0	3,00 0	14	6,000	2,75 0	9,00 0	0,000
	Día 3	66	1,000	0,00 0	3,00 0	14	5,500	4,75 0	8,25 0	0,000
	Días 0-3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,500	0,00 0	3,00 0	0,054
	Días 3-7	52	0,000	0,00 0	0,00 0	12	0,000	0,00 0	3,50 0	0,066
Disfunción respiratoria	Día 7-14	33	0,000	0,00 0	0,00 0	9	0,000	- 0,50 0	0,00 0	0,651
	Días 0-3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	1,000	0,00 0	2,00 0	0,011
	Días 3-7	52	0,000	0,00 0	0,00 0	12	0,500	0,00 0	2,00 0	0,122
	Día 7-14	33	0,000	- 0,50 0	0,00 0	9	0,000	- 0,50 0	0,50 0	0,740
Disfunción renal	Días 0-3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	- 1,00 0	1,25 0	0,977
	Días 3-7	52	0,000	0,00 0	0,00 0	12	0,000	0,00 0	3,00 0	0,006
	Día 7-14	33	0,000	0,00 0	0,00 0	9	0,000	0,00 0	0,50 0	0,567
Disfunción hepática	Días 0-3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	0,00 0	0,00 0	0,669
	Días 3-7	52	0,000	0,00 0	0,00 0	12	0,000	0,00 0	0,75 0	0,004
Disfunción hematológica	Día 7-14	33	0,000	0,00 0	0,00 0	9	0,000	0,00 0	0,00 0	0,904
	Días 0-3	66	0,000	0,00 0	0,00 0	14	0,000	- 0,25 0	0,00 0	0,617
	Días 3-7	52	0,000	0,00 0	0,00 0	12	0,000	0,00 0	0,75 0	0,260
	Día 7-14	33	0,000	0,00 0	0,00 0	9	1,000	0,00 0	1,50 0	0,042
SOFA total	Días 0-3	66	0,000	- 1,00 0	1,00 0	14	2,000	0,75 0	4,25 0	0,008

Tabla 16. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los días indicados o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=68)				No supervivientes precoces (n=14)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Días 3-7	52	0,000	- 1,00 0	1,75 0	12	3,000	0,50 0	7,00 0	0,005
	Día 7-14	33	0,000	- 1,00 0	1,00 0	9	0,000	- 1,00 0	3,00 0	0,587

La magnitud de la diferencia entre grupos fue marcadamente mayor en la comparación de los no supervivientes precoces (en comparación con el resto de pacientes) que en la comparación de fallecidos tardíos (con los supervivientes) (**Fig. 3**).

El perfil de relación con la mortalidad de las disfunciones de órganos fue diferente entre no supervivientes precoces y tardíos. En el grupo de **no supervivientes precoces**, parece tener más relevancia la disfunción de todos los órganos, alcanzando más significación estadística el renal, hepático y hematológico. Sin embargo, en el caso del grupo de **no supervivientes tardíos**, parece que la asociación sólo es relevante (de acuerdo con la estimación puntual y la significación estadística) para el sistema cardiovascular respiratorio y renal, no pareciendo existir relación (estimación puntual mediante la odds ratio es próxima a 1)-la disfunción hepática y hematológica (**Fig. 4**).

6.2.3 Resucitación con flúidos

El **grupo de no supervivientes precoces** (n=2), en comparación con el resto de los pacientes (n=82) recibió una mayor cantidad de fluidos el día 0 (13,3 ml/kg/h versus 3,8 ml/kg/h), para una diuresis comparable el día 0 (1,4 ml/kg/h versus 1,3 ml/kg/h). Sin embargo, al normalizar la cantidad de fluidos administrados por la superficie cutánea afectada, los no supervivientes recibieron de hecho menos fluidos que los supervivientes (sin alcanzar la significación estadística). El balance fue marcadamente superior en los no supervivientes que en el resto de pacientes (11,9 ml/kg/h versus

2,7 ml/kg/h). Asimismo, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística, la ratio ingresos /diuresis fue muy superior en los no supervivientes (36,4 versus 3,1) (**Tabla 17, Fig. 5, Fig. 6**).

Tabla 17. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Ingresos (ml/kg/h)	Día 0	82	3,767	2,573	5,643	2	13,321	12,500		0,002

Tabla 17. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Día 1	81	2,955	2,067	5,104	1	8,485	8,485	8,485	0,195
	Día 2	80	2,753	1,908	4,550	1	8,182	8,182	8,182	0,148
	Día 3	77	2,458	1,667	4,201	0				
Diuresis (ml/kg/h)	Día 0	82	1,196	0,788	1,765	2	1,406	0,185		0,941
	Día 1	81	1,181	0,792	1,632	1	3,333	3,333	3,333	0,073
	Día 2	80	1,192	0,849	1,667	1	1,288	1,288	1,288	0,864
	Día 3	77	1,324	0,833	1,696	0				
Ingresos (ml/kg/h/superficie)	Día 0	82	0,068	0,043	0,106	2	0,015	0,014		0,090
	Día 1	81	0,053	0,034	0,084	1	0,085	0,085	0,085	0,512
	Día 2	80	0,045	0,029	0,084	1	0,082	0,082	0,082	0,543
	Día 3	77	0,044	0,028	0,078	0				
Balance (ml/kg/h)	Día 0	82	2,660	1,075	4,704	2	11,915	11,515		0,001
	Día 1	81	1,611	0,764	3,299	1	5,152	5,152	5,152	0,293
	Día 2	80	1,343	0,605	2,968	1	6,894	6,894	6,894	0,015
	Día 3	77	1,250	0,525	2,394	0				
Balance (ml/kg/h/superficie)	Día 0	82	0,043	0,018	0,073	2	0,135	0,115		0,057
	Día 1	81	0,026	0,013	0,054	1	0,052	0,052	0,052	0,585
	Día 2	80	0,021	0,010	0,046	1	0,069	0,069	0,069	0,321
	Día 3	77	0,021	0,009	0,045	0				
Ratio (ml/kg/h)	Día 0	82	3,153	1,762	5,621	2	36,442	5,385		0,090
	Día 1	81	2,588	1,555	4,530	1	2,545	2,545	2,545	0,976
	Día 2	80	2,151	1,449	4,333	1	6,353	6,353	6,353	0,370
	Día 3	76	2,029	1,364	2,909	0				
	Día 0	82	0,060	0,031	0,107	2	0,449	0,054		0,330
Ratio (ml/kg/h/superficie)	Día 1	81	0,044	0,025	0,081	1	0,025	0,025	0,025	0,585

Tabla 17. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Resto de la población (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Día 2	80	0,043	0,025	0,073	1	0,064	0,064	0,064	0,593
	Día 3	76	0,037	0,027	0,062	0				

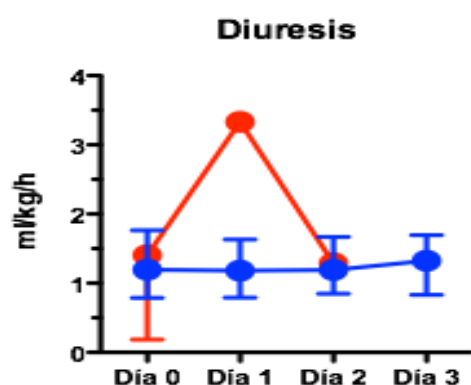


Figura 5. Resucitación de enfermos con mortalidad precoz: diuresis. Los valores son mediana y rango intercuartílico. * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whitney).

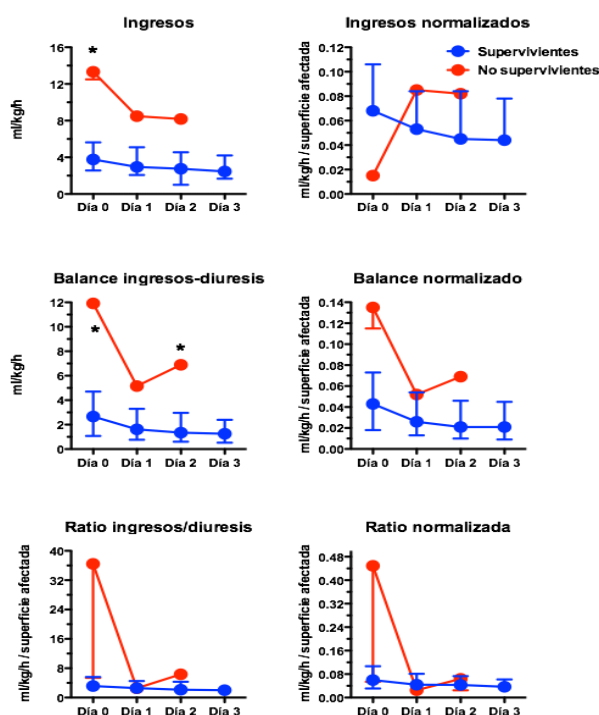


Figura 6. Resucitación de enfermos con mortalidad precoz: otras variables relacionadas con la resucitación. Las variables también fueron normalizadas (dividiendo por la superficie cutánea afectada). Los valores son mediana y rango intercuartílico. * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whitney).

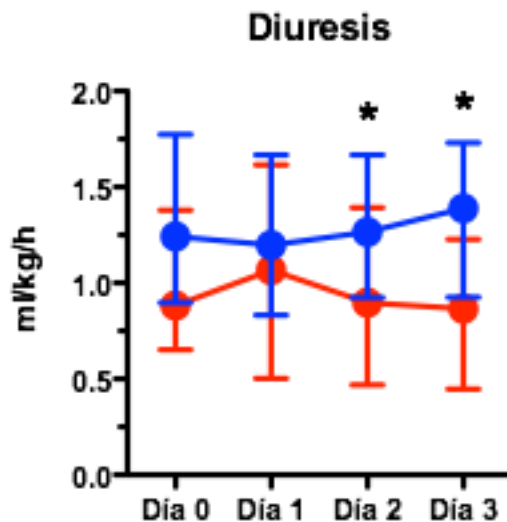


Figura 7. Resucitación de enfermos con mortalidad tardía: diuresis. Los valores son mediana y rango intercuartílico. *p<0,05 (prueba de la U de Mann-Whinney).

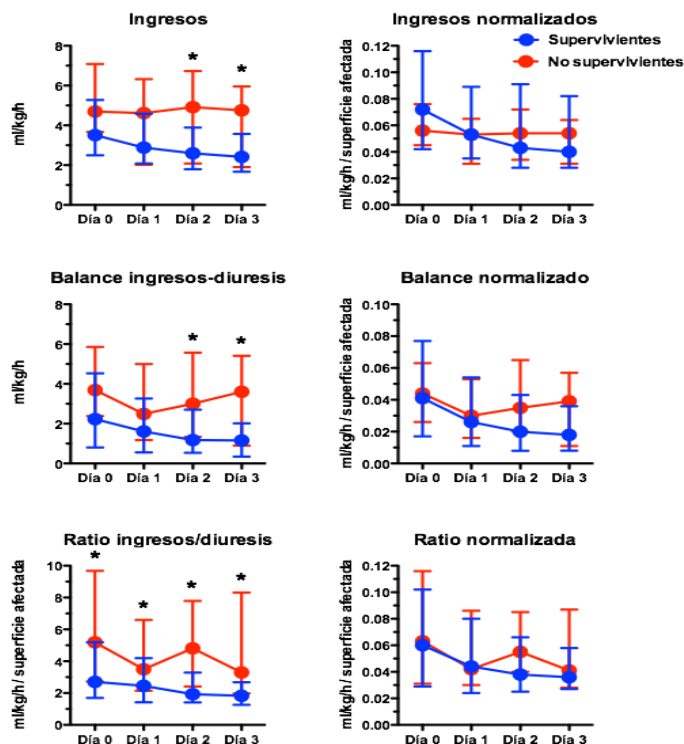


Figura 8. Resucitación de enfermos con mortalidad tardía: otras variables relacionadas con la resucitación. Las variables también fueron normalizadas (dividiendo por la superficie cutánea afectada). Los valores son mediana y rango intercuartílico. *p<0,05 (prueba de la U de Mann-Whinney).

El **grupo de no supervivientes tardíos** (n=14), en comparación con el grupo de supervivientes (n=68), presentó una menor diuresis (alcanzando la significación estadística el día 2 y el día 3), y una mayor cantidad de fluidos administrados (ingresos). Sin embargo, al normalizar por la superficie cutánea afectada, la diferencia en la cantidad de ingresos administrados entre ambos grupos desapareció. La misma observación se repitió al analizar el balance de fluidos (ingresos-diuresis) y la ratio (ingresos/diuresis). El balance y la ratio son mayores en los pacientes no supervivientes que en los pacientes supervivientes. Sin embargo, esta diferencia desaparece al normalizar por la superficie cutánea afectada (**Tabla 18, Fig. 7, Fig. 8**).

Tabla 18. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68): resucitación con fluidos.

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis, Ratio: cociente entre ingresos y diuresis, Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada, Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Supervivientes (n=68)				No supervivientes tardíos (n=14)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Ingresos (ml/kg/h)	Día 0	6 8	3,510	2,496	5,275	1 4	4,700	3,672	7,085	0,057
	Día 1	6 7	2,885	2,083	4,583	1 4	4,617	2,018	6,323	0,226
	Día 2	6 6	2,594	1,798	3,889	1 4	4,917	2,081	6,731	0,023
	Día 3	6 3	2,418	1,667	3,571	1 4	4,754	1,903	5,958	0,029
Diuresis (ml/kg/h)	Día 0	6 8	1,242	0,898	1,775	1 4	0,883	0,652	1,380	0,130
	Día 1	6 7	1,198	0,833	1,667	1 4	1,068	0,503	1,615	0,230
	Día 2	6 6	1,266	0,924	1,667	1 4	0,897	0,470	1,392	0,031
	Día 3	6 3	1,389	0,926	1,731	1 4	0,865	0,447	1,228	0,015
Ingresos (ml/kg/h/superficie)	Día 0	6 8	7,203	4,199	11,647	1 4	5,628	4,509	7,564	0,306
Balance (ml/kg/h)	Día 1	6 7	5,270	3,493	8,889	1 4	5,285	3,065	6,502	0,454
	Día 2	6 6	4,305	2,813	9,071	1 4	5,392	3,433	7,198	0,909
	Día 3	6 3	4,040	2,778	8,201	1 4	5,362	3,102	6,450	0,979
	Día 0	6 8	2,229	0,801	4,532	1 4	3,688	2,384	5,857	0,112
	Día 1	6 7	1,607	0,556	3,264	1 4	2,489	1,178	4,997	0,108

Tabla 18. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68): resucitación con fluidos.

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis, Ratio: cociente entre ingresos y diuresis, Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada, Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Supervivientes (n=68)				No supervivientes tardíos (n=14)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Día 2	6 6	1,174	0,538	2,700	1 4	3,001	1,336	5,569	0,014
	Día 3	6 3	1,154	0,343	2,014	1 4	3,601	0,897	5,413	0,020
Balance (ml/kg/h/superficie)	Día 0	6 8	0,041	0,017	0,077	1 4	0,044	0,026	0,063	0,902
	Día 1	6 7	0,026	0,011	0,054	1 4	0,030	0,016	0,053	0,591
	Día 2	6 6	0,020	0,008	0,043	1 4	0,035	0,020	0,065	0,083
	Día 3	6 3	0,018	0,008	0,036	1 4	0,039	0,011	0,057	0,184
Ratio (ml/kg/h)	Día 0	6 8	2,701	1,694	5,198	1 4	5,185	2,731	9,683	0,033
	Día 1	6 7	2,450	1,417	4,200	1 4	3,497	2,143	6,595	0,047
	Día 2	6 6	1,929	1,410	3,284	1 4	4,809	2,411	7,786	0,001
	Día 3	6 3	1,828	1,259	2,682	1 3	3,294	1,976	8,312	0,009
Ratio (ml/kg/h/superficie)	Día 0	6 8	0,060	0,029	0,102	1 4	0,063	0,031	0,116	0,735
	Día 1	6 7	0,044	24,000	0,080	1 4	0,042	0,030	0,086	0,876
	Día 2	6 6	0,038	0,025	0,066	1 4	0,055	0,040	0,085	0,135
	Día 3	6 3	0,036	0,027	0,058	1 3	0,041	0,028	0,087	0,486

6.2.4 Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación

El grupo de no supervivientes precoces (n=2), en comparación con el resto de los pacientes (n=82), presentó un mayor grado de acidosis, documentado por una menor concentración de bicarbonato arterial (alcanzando la significación estadística los días 1, 3), un menor pH arterial alcanzando la significación estadística los días 1, 3), y un exceso de bases arterial más negativo (alcanzando la significación estadística los días 0, 1, 2 y 3) (Tabla 19, Fig. 9).

Tabla 19. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación de la población de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Día	Supervivientes precoces (n=82)				No supervivientes precoces (n=2)				p
		n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	
Bicarbonato arterial (mEq/L)	Día 0	82	24,000	21,000	26,000	2	19,700	18,400		0,090
	Día 1	82	24,000	22,000	26,000	2	15,350	11,700		0,005
	Día 2	81	25,000	23,000	28,000	1	17,000	17,000	17,000	0,073
	Día 3	79	25,000	22,000	28,000	1	13,800	13,800	13,800	0,025
pH arterial	Día 0	82	7,440	7,400	7,470	2	7,300	7,190		0,112
	Día 1	81	7,420	7,365	7,450	2	7,165	7,020		0,004
	Día 2	80	7,420	7,373	7,450	1	7,280	7,280	7,280	0,074
	Día 3	79	7,420	7,380	7,450	1	7,100	7,100	7,100	0,025
Exceso de bases arterial (mEq/L)	Día 0	82	0,550	-1,625	3,000	2	-6,250	-8,000		0,032
	Día 1	82	0,055	-1,000	3,000	2	-12,500	-19,000		0,005
	Día 2	81	1,300	-0,450	4,100	1	-8,000	-8,000	-8,000	0,049
	Día 3	78	1,450	-0,325	4,000	1	-15,900	-15,900	-15,900	0,025

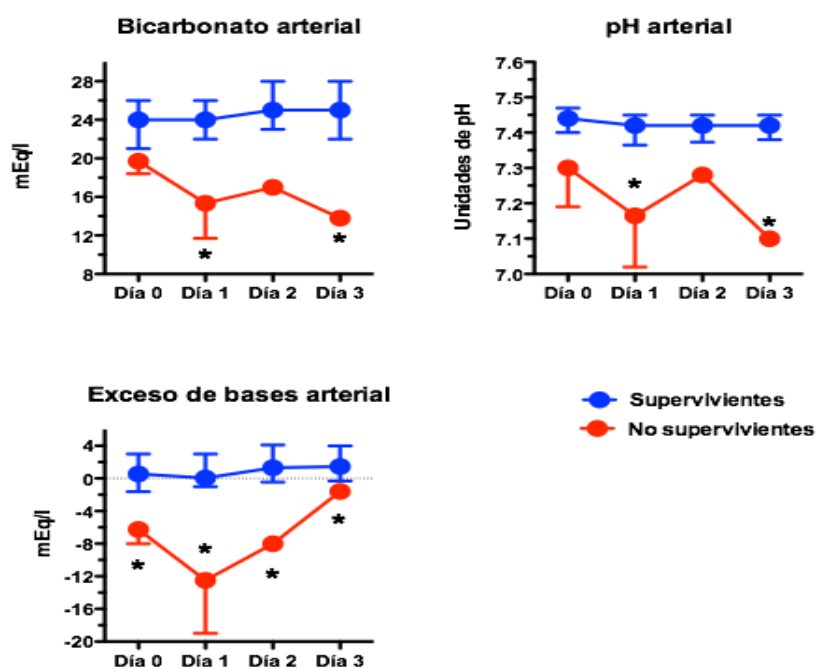


Figura 9. Resucitación de enfermos con mortalidad precoz: variables bioquímicas. Los valores son mediana y rango intercuartílico. * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whinney).

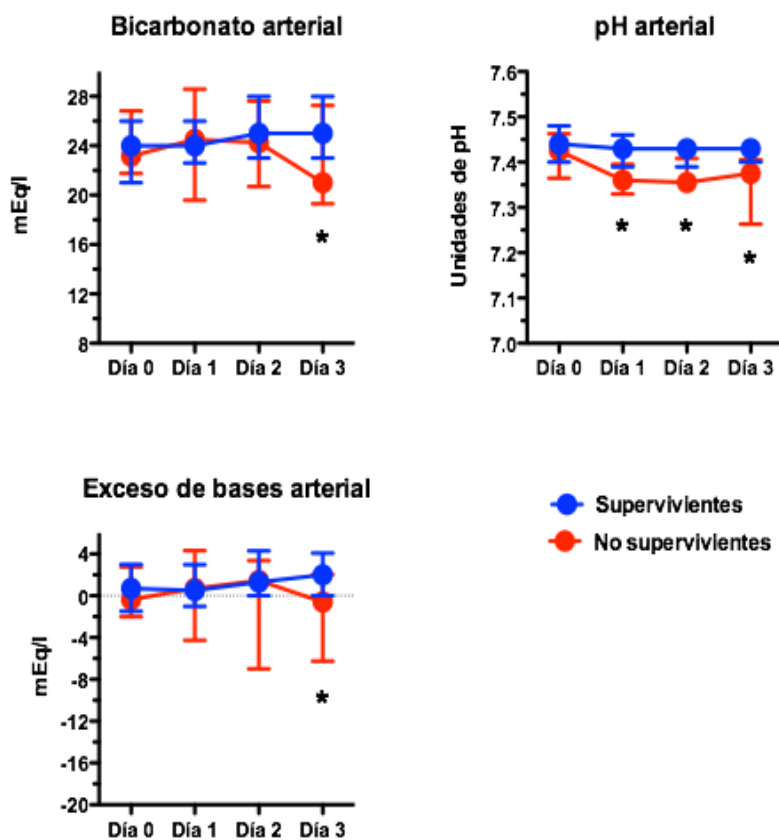


Figura 10. Resucitación de enfermos con mortalidad tardía: variables bioquímicas. Los valores son mediana y rango intercuartílico. * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whinney).

El grupo de no supervivientes tardíos (n=14), en comparación con el grupo de supervivientes (n=68), presentó también mayor acidosis: menor concentración de bicarbonato arterial (alcanzando la significación estadística el día 3), menor pH arterial (alcanzando la significación estadística los días 1, 2 y 3), y exceso de bases arterial más negativo (alcanzando la significación estadística el día 3) (**Tabla 20, Fig. 10**).

Tabla 20. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		No supervivientes precoces (n=2)				Resto de la población (n=82)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Bicarbonato arterial (mEq/L)	Día 0	68	24,000	21,000	26,000	14	23,150	21,750	26,825	0,892
	Día 1	68	24,000	22,600	26,000	14	24,500	19,600	28,575	0,805
	Día 2	67	25,000	23,000	28,000	14	24,250	20,700	27,625	0,210
	Día 3	65	25,000	23,000	28,000	14	21,000	19,300	27,250	0,038
pH arterial	Día 0	68	7,440	7,400	7,480	14	7,425	7,365	7,463	0,159
	Día 1	67	7,430	7,390	7,460	14	7,360	7,330	7,395	0,001
	Día 2	66	7,430	7,390	7,450	14	73,550	7,333	7,408	0,007
	Día 3	65	7,430	7,400	7,450	14	7,375	7,263	7,405	0,002
Exceso de bases arterial (mEq/L)	Día 0	68	0,700	- 1475,000	3,000	14	-0,350	-2,000	2,750	0,873
	Día 1	68	0,500	-1,000	29,750	14	0,700	-4,250	4,325	0,810
	Día 2	67	1,300	0,000	4,300	14	1,450	-7,000	3,375	0,192
	Día 3	64	2,000	0,000	4,075	14	-0,600	-6,250	2,050	0,016

6.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA RESUCITACIÓN Y MORTALIDAD

Se calculó el área bajo la curva ROC para las variables de interés en el presente estudio (variables relacionadas con la resucitación y la disfunción cardiovascular), para así comparar posteriormente las propiedades diagnósticas de esas variables con las propiedades de otras comúnmente utilizadas para predecir la mortalidad (i.e, edad, extensión de la superficie cutánea afectada, APACHE II, etc.).

Para determinar la capacidad discriminativa de mortalidad tardía de cada una de las variables de interés, se calculó el estadístico c y el área bajo la curva ROC. Las **variables pronósticas** edad, superficie cutánea afectada, APACHE II, SAPS II y SCORTEN (descritas previamente por nosotros como predictivas de mortalidad en un estudio anterior) discriminan significativamente la mortalidad tardía, a excepción del SCORTEN, que no alcanzó la significación estadística (**Tabla 21, Fig. 11**).

Tabla 21. Área bajo la curva ROC de variables clínicas para discriminar la mortalidad tardía.
Se indica el valor de la p para la diferencia de un área de 0,50. EE: error estandard. IC: intervalo de confianza.

	Área	EE	p	IC 95%	
Edad	0,793	0,067	0,001	0,660	0,925
Superficie	0,779	0,057	0,001	0,668	0,891
SCORTEN	0,650	0,073	0,079	0,507	0,793
APACHE II	0,701	0,075	0,019	0,554	0,847
SAPS II	0,692	0,079	0,024	0,538	0,848
SCORTEN	0,650	0,073	0,079	0,507	0,793

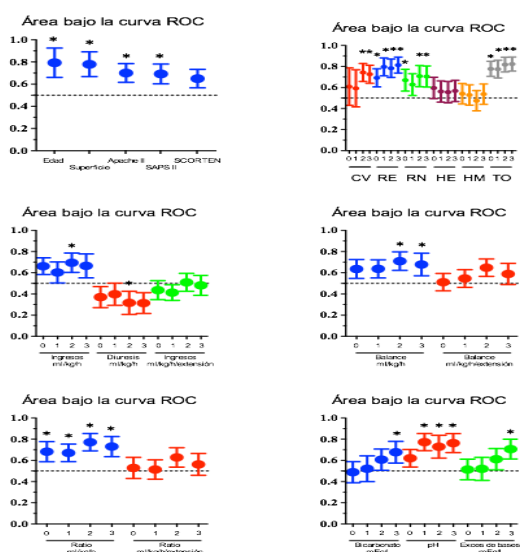


Figura 11. Área bajo la curva ROC de diferentes variables clínicas, de disfunción de órganos y relacionadas con la resucitación para discriminar la mortalidad tardía. Se indica el valor del área bajo la curva ROC y el IC 95%. Las diferentes variables se midieron en varios puntos en el tiempo (día 0, 1, 2 y 3). * p<0,05 en comparación con la línea de identidad.

Considerando cada una de las **disfunciones de órganos**, la cardiovascular, respiratoria y renal presentaron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad tardía. El SOFA total (días 0, 1, 2, 3) se relacionó con la mortalidad con valores de área bajo la curva ROC mayores que los de cada una de las disfunciones de órganos consideradas de forma independiente (al menos considerando la estimación puntual del área; las diferencias, en efecto, entre las diferentes áreas bajo la curva ROC no alcanza la significación estadística, puesto que el intervalo de confianza del 95% de cada una de las estimaciones presenta solapamiento) (**Tabla 22, Fig 11**).

Tabla 22. Área bajo la curva ROC de disfunción de órganos para discriminar la mortalidad tardía.

Se indica el valor de la p para la diferencia de un área de 0,50. EE: error estandard. IC: intervalo de confianza. Se indica la disfunción de los diferentes sistemas evaluados por el SOFA, así como el SOFA total en períodos de tiempo.

* Como variable categórica (presentar o no presentar disfunción durante los días 0-3).

* † Cambio en el SOFA correspondiente entre los días 0 y 3.

		Área	EE	p	IC 95%	
Disfunción cardiovascular	Día 0	608	91	0,204	430	787
	Día 1	592	90	0,278	416	769
	Día 2	743	76	0,004	594	892
	Día 3	726	75	0,008	578	874
	Día 4	773	70	0,001	635	910
Disfunción respiratoria	Día 0	692	76	0,024	544	841
	Día 1	796	75	0,001	649	944
	Día 2	783	78	0,001	631	935
	Día 3	813	67	0	682	944
	Día 4	780	62	0,001	659	901
Disfunción renal	Día 0	670	91	0,047	491	848
	Día 1	628	91	0,133	449	807
	Día 2	708	89	0,015	534	882
	Día 3	705	88	0,017	531	878
	Día 4	695	88	0,023	522	868
Disfunción hepática	Día 0	596	90	0,262	420	771
	Día 1	562	89	0,467	387	737
	Día 2	556	89	0,514	381	731

Tabla 22. Área bajo la curva ROC de disfunción de órganos para discriminar la mortalidad tardía.

Se indica el valor de la p para la diferencia de un área de 0,50. EE: error estandar. IC: intervalo de confianza. Se indica la disfunción de los diferentes sistemas evaluados por el SOFA, así como el SOFA total en períodos de tiempo.

* Como variable categórica (presentar o no presentar disfunción durante los días 0-3).

* † Cambio en el SOFA correspondiente entre los días 0 y 3.

		Área	EE	p	IC 95%	
	Día 3	568	90	0,429	392	743
	Día 4	603	91	0,229	425	781
Disfunción hematológica	Día 0	541	86	0,626	373	710
	Día 1	529	85	0,735	361	696
	Día 2	475	85	0,771	309	641
	Día 3	537	86	0,667	369	705
SOFA	Día 4	594	87	0,276	423	764
	Día 0	777	63	0	654	901
	Día 1	775	75	0,001	628	922
	Día 2	818	62	0	696	939
	Día 3	823	59	0	707	939
Disfunción cardiovascular*	Día 4	828	60	0	710	945
		718	81	0,01	560	877
Disfunción respiratoria*		762	76	0,002	613	910
Disfunción renal*		657	91	0,066	478	835
Disfunción hepática*		478	83	0,796	316	640
Disfunción hematológica*		499	85	0,99	332	666
SOFA*		820	66	0	691	949
Disfunción cardiovascular[†]	0-3	623	93	0,151	441	804
Disfunción respiratoria[†]	0-3	699	84	0,02	533	864
Disfunción renal[†]	0-3	502	109	0,985	287	716
Disfunción hepática[†]	0-3	480	91	0,815	301	658
Disfunción hematológica[†]	0-3	468	85	0,704	300	635
SOFA total[†]	0-3	722	82	0,009	561	883

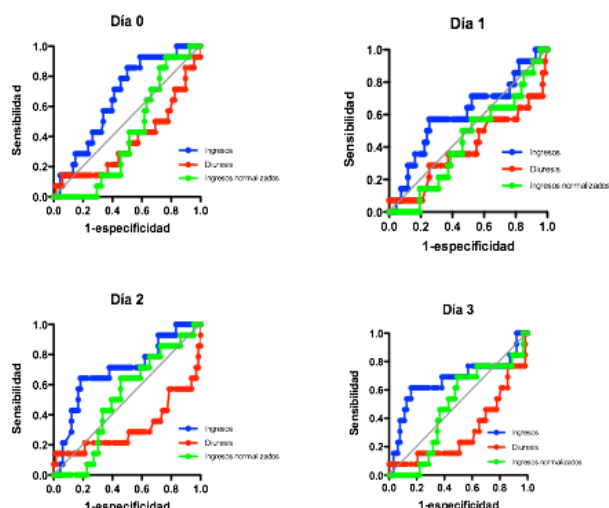


Figura 12. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación (ingresos y diuresis) para discriminar la mortalidad tardía. Las variables también se normalizaron (dividiendo por la superficie cutánea afectada). Las diferentes variables se midieron en varios puntos en el tiempo (día 0, 1, 2 y 3).

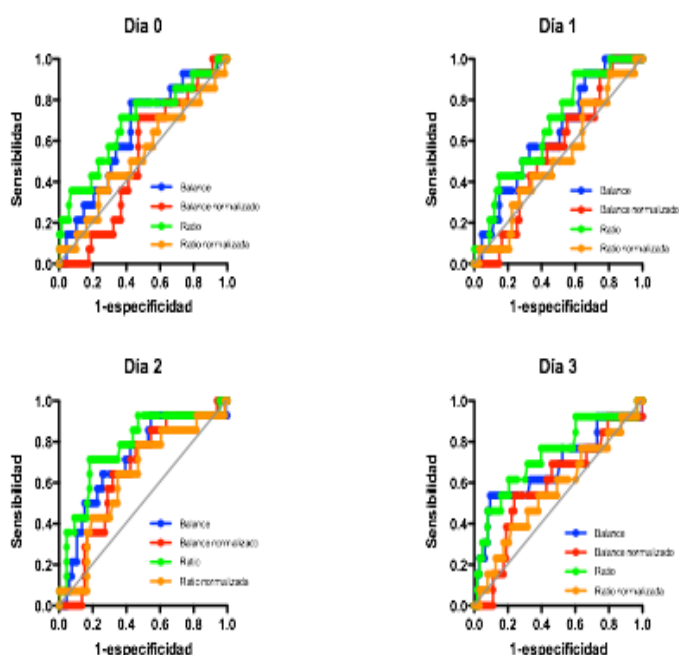


Figura 13. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación (balance [ingresos-diuresis] y ratio [ingresos/diuresis]) para discriminar la mortalidad tardía. Las variables también se normalizaron (dividiendo por la superficie cutánea afectada). Las diferentes variables se midieron en varios puntos en el tiempo (día 0, 1, 2 y 3).

Las **variables relacionadas con la resucitación** presentaron también una asociación con el pronóstico. Los ingresos (alcanzando la significación estadística el día 2), y la diuresis (alcanzando la significación estadística el día 2), se relacionaron con la mortalidad de acuerdo con el área bajo la curva ROC. Asimismo, el balance de fluidos y la ratio ingresos/diuresis se relacionaron con la mortalidad, pero no el balance y la ratio normalizadas para la superficie cutánea afectada (**Tabla 23, Fig 11-13**).

Tabla 23. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación con fluidos para discriminar la mortalidad tardía.

Se indica el valor de la p para la diferencia de un área de 0,50. EE: error estandar. IC: intervalo de confianza. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis.

Variable		Área	EE	p	IC 95%	
Ingresos (ml/kg/h)	Día 0	0,662	0,070	0,057	0,526	0,799
	Día 1	0,603	0,088	0,226	0,431	0,775
	Día 2	0,694	0,081	0,023	0,536	0,853
	Día 3	0,665	0,100	0,062	0,470	0,861
Diuresis (ml/kg/h)	Día 0	0,370	0,088	0,128	0,198	0,542
	Día 1	0,398	0,093	0,230	0,216	0,579
	Día 2	0,316	0,096	0,031	0,127	0,505
	Día 3	0,314	0,087	0,035	0,144	0,484
Ingresos (ml/kg/h/superficie)	Día 0	0,413	0,065	0,306	0,285	0,541
	Día 1	0,436	0,079	0,454	0,281	0,591
	Día 2	0,510	0,075	0,909	0,364	0,656
	Día 3	0,481	0,083	0,831	0,319	0,643
Balance (ml/kg/h)	Día 0	0,636	0,078	0,112	0,482	0,789
	Día 1	0,637	0,075	0,108	0,489	0,785
	Día 2	0,710	0,077	0,014	0,559	0,861
	Día 3	0,678	0,094	0,045	0,493	0,863
Balance (ml/kg/h/superficie)	Día 0	0,511	0,073	0,902	0,368	0,653
	Día 1	0,546	0,074	0,591	0,401	0,691
	Día 2	0,648	0,073	0,083	0,505	0,791
	Día 3	0,589	0,088	0,314	0,416	0,762
Ratio (ml/kg/h)	Día 0	0,682	0,084	0,033	0,517	0,847
	Día 1	0,670	0,073	0,047	0,526	0,813
	Día 2	0,772	0,073	0,001	0,629	0,914
Ratio (ml/kg/h/superficie)	Día 3	0,730	0,084	0,009	0,566	0,895
	Día 0	0,529	0,088	0,735	0,356	0,702
	Día 1	0,514	0,081	0,871	0,355	0,673
	Día 2	0,628	0,081	0,135	0,469	0,786
	Día 3	0,562	0,091	0,486	0,383	0,741

En cuanto a las variables bioquímicas relacionadas con la resucitación, el bicarbonato arterial (día 3), el pH arterial (días 1, 2, 3) y el exceso de bases (día 3) se relacionaron con la mortalidad (Tabla 24, Fig 11, 14).

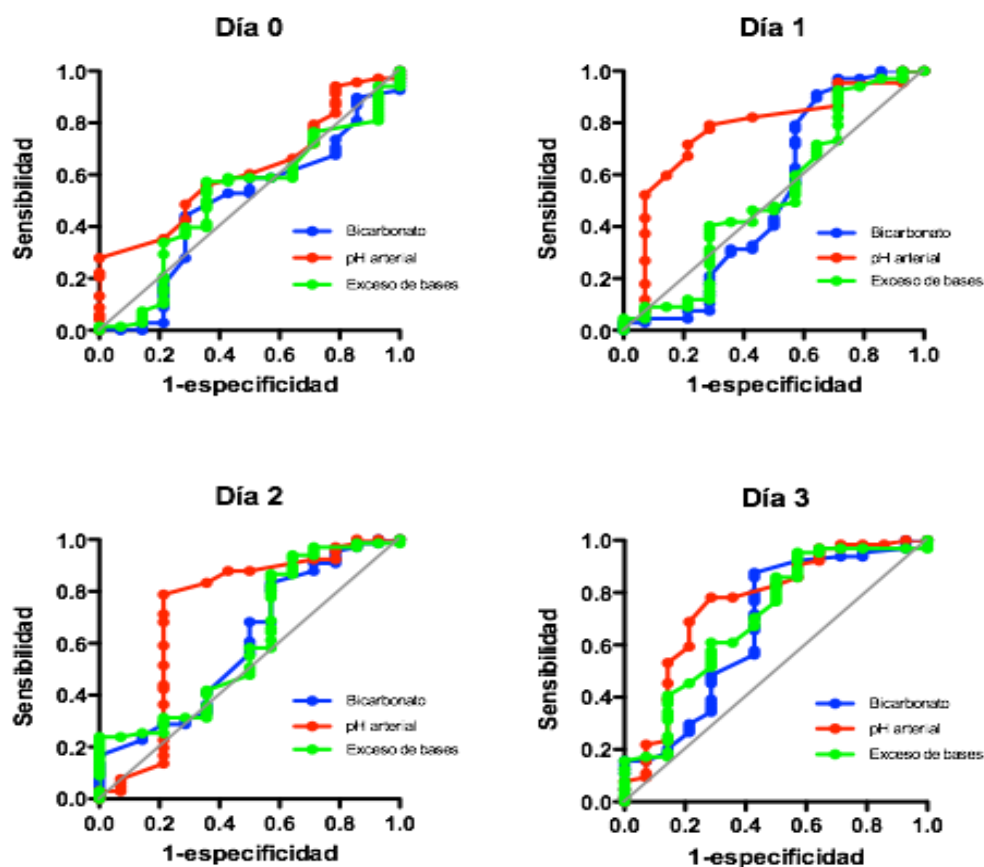


Figura 14. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación (variables bioquímicas) para discriminar la mortalidad tardía. Las diferentes variables se midieron en varios puntos en el tiempo (día 0, 1, 2 y 3).

Tabla 24. Área bajo la curva ROC de variables bioquímicas relacionadas con la resucitación con fluidos para discriminar la mortalidad tardía.

Se indica el valor de la p para la diferencia de un área de 0,50. EE: error estandar. IC: intervalo de confianza. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis.

Variable		Área	EE	p	IC 95%	
Bicarbonato arterial (mEq/L)	Día 0	0,488	0,088	0,892	0,316	0,661

Tabla 24. Área bajo la curva ROC de variables bioquímicas relacionadas con la resucitación con fluidos para discriminar la mortalidad tardía.

Se indica el valor de la p para la diferencia de un área de 0,50. EE: error estandar. IC: intervalo de confianza. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis.

Variable		Área	EE	p	IC 95%	
	Día 1	0,521	0,108	0,805	0,310	0,732
	Día 2	0,607	0,089	0,212	0,433	0,780
	Día 3	0,677	0,090	0,038	0,500	0,855
pH arterial	Día 0	0,620	0,073	0,160	0,476	0,764
	Día 1	0,772	0,072	0,001	0,632	0,913
	Día 2	0,729	0,095	0,007	0,543	0,915
	Día 3	0,763	0,079	0,002	0,609	0,918
Exceso de bases arterial (mEq/L)	Día 0	0,514	0,086	0,873	0,346	0,682
	Día 1	0,520	0,096	0,810	0,332	0,709
	Día 2	0,611	0,089	0,192	0,437	0,786
	Día 3	0,706	0,082	0,016	0,545	0,868

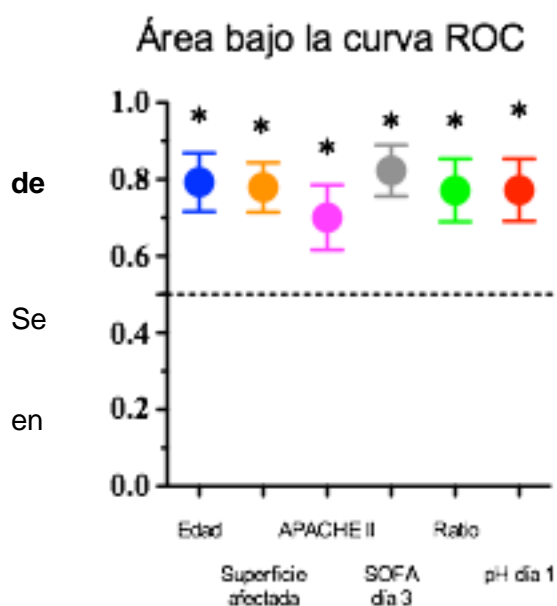


Figura 15. Área bajo la curva ROC variables seleccionadas (clínicas, de disfunción de órganos y relacionadas con la resucitación) para discriminar la mortalidad tardía. indica el valor del área bajo la curva ROC y el IC 95%. Las diferentes variables se midieron en varios puntos el tiempo (día 0, 1, 2 y 3). * p<0,05 en comparación con la línea de identidad.

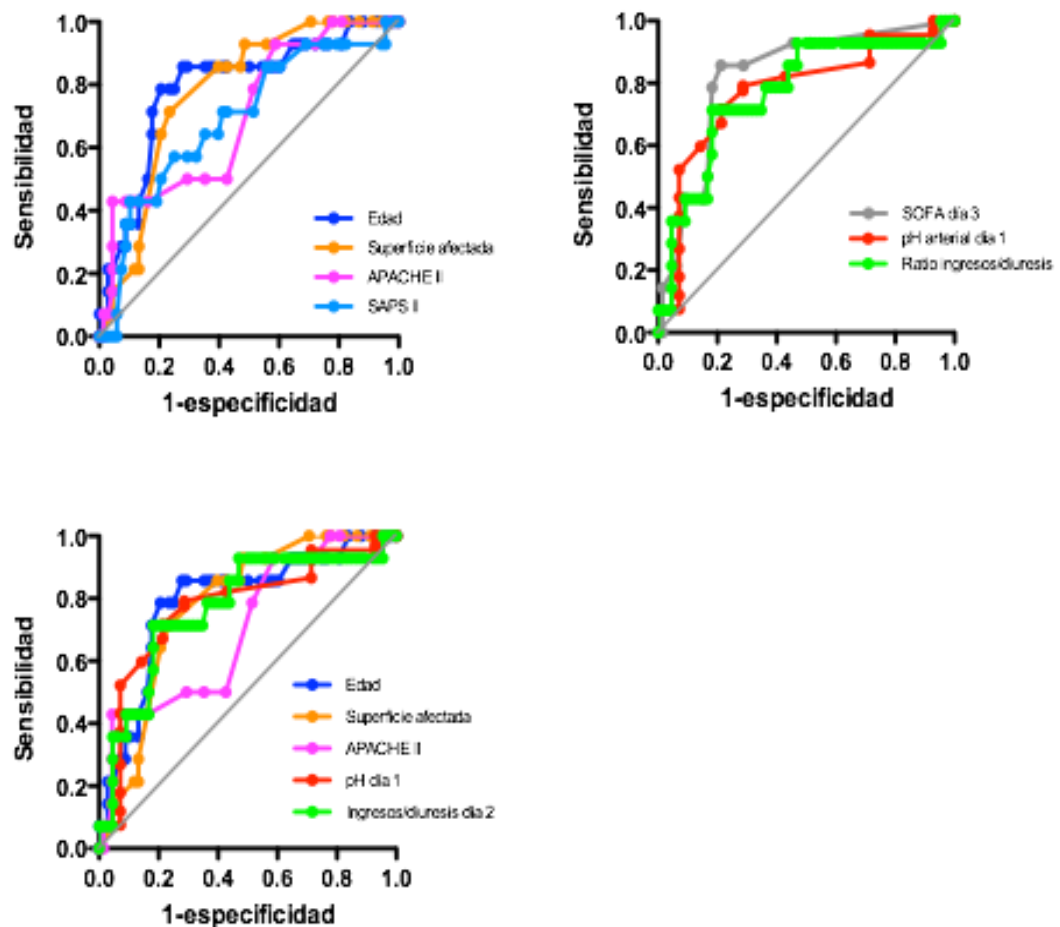


Figura 16. Área bajo la curva ROC de variables seleccionadas (clínicas y relacionadas con la resucitación) para discriminar la mortalidad tardía. Las diferentes variables se midieron en varios puntos en el tiempo (día 0, 1, 2 y 3).

Para mejor valorar la capacidad discriminativa de las variables relacionadas con la resucitación en relación a otras variables de uso común para predecir la mortalidad y que también en el presente estudio se asocian de forma estadísticamente significativa con este desenlace, se representaron aquellas que, tanto por la estimación puntual como por el nivel de significación estadística (valor de p) se relacionan de forma más íntima con la mortalidad, es decir, la edad, la superficie cutánea afectada, el APACHE II y el SOFA el día 3. Entre las variables relacionadas con la resucitación, la ratio ingresos /diuresis el día 2, y el pH arterial el día 1 son las que presentan la mayor área bajo la curva ROC y el mayor nivel de significación estadística (**Tablas 21-24, Fig. 11-14**). La comparación visual de estas variables permite concluir que las variables relacionadas con la resucitación (ratio

ingresos/diuresis día 2, pH arterial día 1) presentan una asociación comparable con la de otras variables aceptadas como predictoras de la mortalidad y mejor (al menos según la estimación puntual) que la del APACHE II (**Fig. 15, 16**).

6.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR

6.4.1 Características generales

Excluyendo los dos pacientes que fallecieron de forma precoz, padecieron disfunción cardiovascular durante la fase de resucitación (días 0 a 3) 22 de los 82 pacientes. Así, pues, se compara en el presente apartado en los 82 pacientes (que bien fallecen de forma tardía [n=14] o bien sobreviven [n=68]) el grupo de pacientes con disfunción cardiovascular (n=22) con el grupo de pacientes sin disfunción cardiovascular (n=60).

Tabla 25. Disfunción cardiovascular: comparación de variables clínicas.

Ver Material y Métodos para la explicación de la medición de los tiempos. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Los grupos se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Fallo cardiovascular								p
	No (n=60)				Sí (n=24)				
	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	
Edad	60	48,0	33.25	61,0	22	67,0	46.75	75.5	0,001
Superficie	60	70,0	40,0	83.75	22	82.5	50,0	95,0	0,001
APACHE II	60	12,0	9.25	15.75	22	17.5	12.75	21.25	0,018
SAPS II	60	34,0	25.25	43,0	22	42.5	34.75	55.25	0,024
SCORTEN	60	3,0	2,0	3,0	22	3,0	2,0	4,0	0,068
Estancia UGQ	60	13,0	6,1	22,3	22	18,5	12,8	36,2	0,530
Fármaco-rash	56	15,0	8.5	26.75	19	11,0	7,0	20,0	0,864
Rash-hospital	60	1.5	0,0	5,0	22	1,0	-0.5	5.25	0,616
Rash-hospital (modificado)	49	2,0	1,0	5,0	17	3,0	0.5	6.5	0,281
Rash-UGQ	60	5.5	3,0	8,0	22	4,0	2,0	7.25	0,331
Hopsital-UGQ	60	2,0	0,0	7,0	22	2,0	0.75	5.5	0,940
Hopsital-UGQ (modificado)	60	1.5	0,0	6,0	22	2,0	0.75	3.25	0,900
UGQ-detención	52	3,0	2,0	4,0	16	2,0	2,0	3,0	0,508
Rash-detención	52	8,0	6,0	12,0	16	6,0	5,0	10,0	0,841
UGQ-reepitelización	50	7,0	6,0	11,0	19	8,0	5,0	12,0	0,406

Tabla 25. Disfunción cardiovascular: comparación de variables clínicas.

Ver Material y Métodos para la explicación de la medición de los tiempos. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Los grupos se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

Variable	Fallo cardiovascular								p
	No (n=60)				Sí (n=24)				
	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	
Rash-reepitelización	50	13.5	9.75	19.25	19	14,0	9,0	20,0	0,774

El presente análisis se plantea como objetivo describir las características de los pacientes con disfunción cardiovascular (características clínicas generales, de disfunción de órganos, y de variables de relacionadas con la resucitación).

Los pacientes con disfunción cardiovascular, en comparación con los pacientes sin disfunción cardiovascular, presentaron una mayor edad, APACHE II, SAPS II y (sin alcanzar la significación estadística) puntuación SCORTEN. Otras variables clínicas relacionadas con los tiempos de evolución o con la estancia en la UGQ no difirieron en los dos grupos (Tabla 25, Fig. 17).

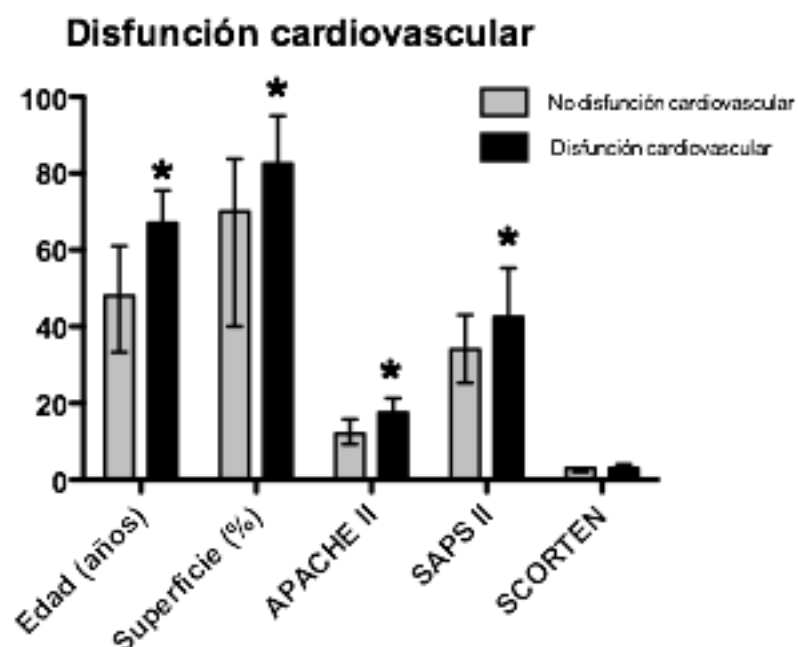


Figura 17. Disfunción cardiovascular. Características clínicas de los pacientes. Los valores son mediana y rango intercuartil.

6.4.2 Características de la disfunción de órganos

¿Presentan los pacientes con disfunción cardiovascular mayor prevalencia de disfunción de otros órganos? La pregunta tiene un doble aspecto. Primero, si los pacientes con disfunción cardiovascular (referida siempre a los días 0-3) presentan de forma contemporánea una mayor prevalencia y gravedad de disfunción de órganos que los pacientes sin disfunción cardiovascular. Esta pregunta tiene relación con la descripción del perfil clínico de los pacientes en relación al desarrollo de disfunción cardiovascular. Segundo, si posteriormente al desarrollo de disfunción cardiovascular los días 0 a 3, los pacientes con disfunción cardiovascular presentan más disfunción de órganos que los pacientes sin disfunción cardiovascular. Este aspecto se encuentra en relación con la descripción de las complicaciones (sin poder concluir sobre una relación causal con el presente diseño) de la disfunción cardiovascular y, por tanto, con la demostración de la hipótesis sobre la relevancia clínica de la disfunción cardiovascular definida por su relación- con desenlaces desfavorables.

Tabla 26. Disfunción cardiovascular: comparación de disfunción de órganos.

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Disfunción cardiovascular	Día 0	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	4,00	0,019
	Día 1	60	0,00	0,00	0,00	22	2.5	0,00	4,00	0,134
	Día 2	58	0,00	0,00	0,00	22	3.5	2,00	4,00	0,000
	Día 3	58	0,00	0,00	0,00	22	4,00	3,00	4,00	0,001
	Día 4	60	0,00	0,00	0,00	22	4,00	3,00	4,00	0,000
	Día 7	60	0,00	0,00	0,00	22	4,00	2.75	4,00	0,000
Disfunción respiratoria	Día 14	27	0,00	0,00	4,00	15	4,00	2,00	4,00	0,006
	Día 0	60	0,00	0,00	0.75	22	1.5	0,00	2,00	0,009
	Día 1	60	0,00	0,00	1,00	22	1,00	0,00	3,00	0,000
	Día 2	58	0,00	0,00	1,00	22	2,00	0.75	2,25	0,000
	Día 3	58	0,00	0,00	1,00	22	2,00	1,00	3,00	0,000

Tabla 26. Disfunción cardiovascular: comparación de disfunción de órganos.
Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Día 4	55	0,00	0,00	2,00	22	2,00	0.75	3,00	0,000
	Día 7	42	0,00	0,00	2,00	22	2,00	0.75	3,25	0,000
Disfunción renal	Día 14	27	1,00	0,00	2,00	15	2,00	0,00	4,00	0,000
	Día 0	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,002
	Día 1	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,25	0,018
	Día 2	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,000
	Día 3	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,000
	Día 4	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	2,00	0,001
	Día 7	42	0,00	0,00	0,00	22	0.5	0,00	3,00	0,000
	Día 14	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,005
Disfunción hepática	Día 0	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,048
	Día 1	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,25	0,180
	Día 2	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,25	0,256
Disfunción hematológica	Día 3	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,00	0,128
	Día 4	55	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,00	0,031
	Día 7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,00	0,001
	Día 14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	0,00	0,00	0,098
	Día 0	60	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	2,00	0,538
	Día 1	60	0,00	0,00	1,00	22	0,00	0,00	2,00	0,676
	Día 2	59	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	2,00	0,726
	Día 3	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	2,00	0,547

Tabla 26. Disfunción cardiovascular: comparación de disfunción de órganos.

Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

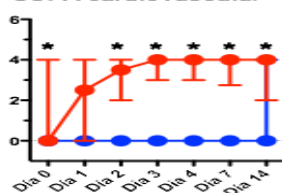
		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Día 4	55	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1.25	0,105
	Día 7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	2,00	0,206
SOFA total	Día 14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	0,00	2,00	0,086
	Día 0	60	0,00	0,00	1.75	22	4,00	2,00	7,00	0,001
	Día 1	60	1,00	0,00	2,00	22	6.5	3.75	7,00	0,001
	Día 2	58	0.5	0,00	2,00	22	7,00	4.5	9,00	0,000
	Día 3	58	0,00	0,00	2,00	22	8,00	5,00	9,00	0,000
	Día 4	55	0,00	0,00	2,00	22	7,00	5,00	9,00	0,000
	Día 7	42	1,00	0,00	4,00	22	7,00	4.75	10.5	0,000
	Día 14	27	3,00	0,00	7,00	15	6,00	4,00	11,00	0,000
Disfunción cardiovascular	Días 0-3	58	0,00	0,00	0,00	22	2.5	0,00	4,00	0,054
	Días 3-7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	-0.25	0,00	0,066
Disfunción respiratoria	Día 7-14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	-1,00	0,00	0,651
	Días 0-3	58	0,00	0,00	0,00	22	1,00	-0.25	1,00	0,011
	Días 3-7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,122
Disfunción renal	Día 7-14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	-1,00	1,00	0,740
	Días 0-3	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1,00	0,977
	Días 3-7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	1.25	0,006
	Día 7-14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	0,00	0,00	0,567
Disfunción hepática	Días 0-3	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,00	0,669

Tabla 26. Disfunción cardiovascular: comparación de disfunción de órganos.

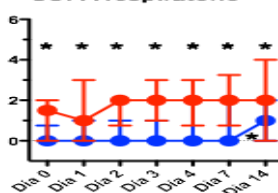
Se indica la intensidad de la disfunción de órganos en los diferentes días o el cambio en la intensidad en el período señalado, según la escala SOFA y sus diferentes dominios, y la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
	Días 3-7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,00	0,004
	Día 7-14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	0,00	0,00	0,904
Disfunción hematológica	Días 0-3	58	0,00	0,00	0,00	22	0,00	0,00	0,00	0,617
	Días 3-7	42	0,00	0,00	0,00	22	0,00	-1,00	0,00	0,260
SOFA total	Día 7-14	27	0,00	0,00	0,00	15	0,00	-1,00	1,00	0,042
	Días 0-3	58	0,00	-1,00	0,00	22	3,00	1,00	5,00	0,008
	Días 3-7	42	0,00	0,00	2,00	22	-0.5	-2,00	3,00	0,005
	Día 7-14	27	0,00	-1,00	1,00	15	-1,00	-2,00	1,00	0,587

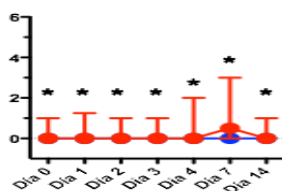
SOFA cardiovascular



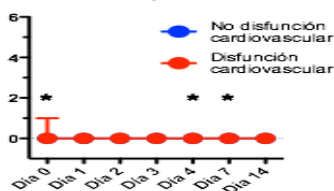
SOFA respiratorio



SOFA renal



SOFA hepático



SOFA hematológico

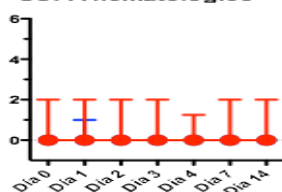


Figura18. Disfunción cardiovascular: disfunción de órganos. Los valores son mediana y rango intercuartil. Las diferentes variables se midieron en varios puntos en el tiempo (día 0 a día 14). Los símbolos no visibles caen justo por debajo del símbolo correspondiente del otro grupo. *p<0,05 (prueba de la U de Mann-Whitney).

Así, pues, el siguiente análisis ha de considerar la diferencia entre asociaciones contemporáneas (i.e., desenlaces que suceden de forma simultánea al desarrollo de la disfunción cardiovascular (días 0-3) y asociaciones con desenlaces posteriores al día 3. Estas últimas asociaciones (tras el día 3) son las más interesantes en el contexto del presente estudio, pues permiten la demostración de la hipótesis sobre la relevancia clínica de la disfunción cardiovascular.

Los pacientes con disfunción cardiovascular presentaron una mayor prevalencia durante los días 0-3 de disfunción respiratoria, disfunción renal y (sólo alcanzando la significación estadística el día 0) disfunción hepática. Asimismo, la disfunción cardiovascular se relacionó con un empeoramiento (cambio de día 0 al día 3 en la puntuación del SOFA) de la disfunción respiratoria y de la disfunción de órganos en general (medida por el SOFA total) (Tabla 26, Fig. 18 y 19).

Por otro lado, los pacientes con disfunción cardiovascular presentaron también mayor prevalencia y gravedad de disfunción de órganos tras el día 3, es decir, que la disfunción cardiovascular precoz (días 0-3) se asocia con una peor disfunción de otros órganos tras el episodio de disfunción cardiovascular durante la fase de resucitación. Así, la disfunción respiratoria, renal y (sin alcanzar la significación estadística el día 14) hepática los días 4, 7, 14 fue peor en los pacientes con disfunción cardiovascular que en los pacientes sin disfunción cardiovascular. La disfunción de órganos valorada de forma global por el SOFA total fue también peor en los pacientes con disfunción cardiovascular los días 4, 7 y 14. Finalmente, el cambio en la función renal y hepática y global (medida por el SOFA total) entre los días 3 y 7, así como el cambio de la función hematológica entre los días 7-14 fue mayor en los pacientes con disfunción cardiovascular que en los pacientes sin disfunción cardiovascular (Tabla 26, Fig. 18 y 19).

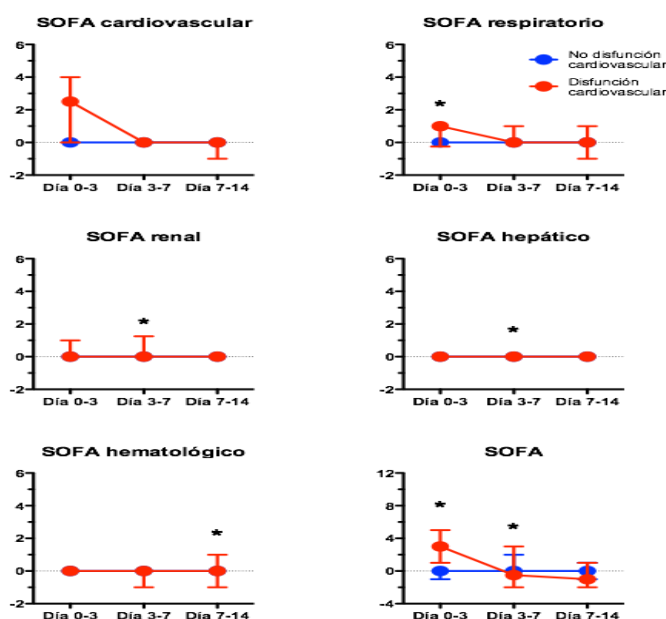


Figura 19. Disfunción cardiovascular: cambio en la disfunción de órganos. Los valores son mediana y rango intercuartil. Las diferentes variables se midieron en diferentes periodos en el tiempo (días 0-3, días 3-7 y días 7-14). Los símbolos no visibles caen justo por debajo del símbolo correspondiente del otro grupo. * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whinney).

6.4.3 Características de la resucitación: fluidos administrados

¿Cuál es el perfil de la resucitación con fluidos en pacientes con disfunción cardiovascular? ¿Existe alguna evidencia indirecta indicativa de que estos pacientes con disfunción cardiovascular se encuentran posiblemente infra-resucitados, y que el uso de fármacos vasoactivos, que define la disfunción cardiovascular tal como se evalúa con la escala SOFA, podría ser evitado y, quizá, podría así mejorarse los desenlaces desfavorables asociados a la disfunción cardiovascular y al uso de fármacos vasoactivos?

Tabla 27. Disfunción cardiovascular: comparación de variables relacionadas con la resucitación con fluidos.

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Ingresos (ml/kg/h)	Día 0	60	3,148	2,381	4,696	22	5,951	4,525	8,200	0,057
	Día 1	59	2,612	1,786	3,667	22	5,792	2,906	8,464	0,226
	Día 2	58	2,440	1,653	3,719	22	4,917	2,802	7,813	0,023
Diuresis (ml/kg/h)	Día 3	55	2,000	1,607	3,542	22	3,709	2,456	5,871	0,029
	Día 0	60	1,196	0,823	1,775	22	1,192	0,744	1,476	0,130
	Día 1	59	1,198	0,833	1,667	22	1,118	0,627	1,536	0,230
	Día 2	58	1,266	0,896	1,825	22	1,042	0,685	1,391	0,031
	Día 3	55	1,346	0,833	1,667	22	1,181	0,709	1,938	0,015
Ingresos (ml/kg/h/superficie)	Día 0	60	0,060	0,041	0,097	22	0,092	0,051	0,153	0,306
	Día 1	59	0,048	0,032	0,065	22	0,079	0,049	0,141	0,454
	Día 2	58	0,041	0,027	0,071	22	0,070	0,040	0,132	0,909
	Día 3	55	0,039	0,025	0,068	22	0,054	0,036	0,092	0,979

Tabla 27. Disfunción cardiovascular: comparación de variables relacionadas con la resucitación con fluidos.

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Balance (ml/kg/h)	Día 0	60	1,732	0,734	3,297	22	5,297	3,422	7,296	0,112
	Día 1	59	1,369	0,513	2,306	22	4,482	1,768	7,753	0,108
	Día 2	58	1,102	0,463	2,361	22	3,444	1,256	6,736	0,014
	Día 3	55	0,833	0,333	1,923	22	2,313	1,226	4,480	0,020
Balance (ml/kg/h/superficie)	Día 0	60	0,035	0,016	0,063	22	0,074	0,042	0,133	0,902
	Día 1	59	0,020	0,009	0,035	22	0,054	0,026	0,128	0,591
	Día 2	58	0,018	0,007	0,034	22	0,060	0,020	0,094	0,083
Ratio (ml/kg/h)	Día 3	55	0,014	0,006	0,033	22	0,032	0,017	0,068	0,184
	Día 0	60	2,433	1,644	4,810	22	5,477	3,960	8,247	0,033
	Día 1	59	2,045	1,350	3,882	22	4,958	2,650	9,722	0,047
	Día 2	58	1,902	1,377	2,643	22	5,481	2,486	7,786	0,001
	Día 3	55	1,788	1,200	2,667	21	2,714	1,833	5,041	0,009
Ratio (ml/kg/h/superficie)	Día 0	60	0,052	0,028	0,099	22	0,084	0,050	0,139	0,735
	Día 1	59	0,041	0,022	0,063	22	0,064	0,038	0,232	0,876
	Día 2	58	0,034	0,023	0,059	22	0,079	0,042	0,121	0,135
	Día 3	55	0,036	0,025	0,058	21	0,045	0,030	0,098	0,486

Los pacientes con disfunción cardiovascular, en comparación con los pacientes sin disfunción cardiovascular, recibieron más ingresos y presentaron menor diuresis y

balance más positivo (alcanzando la significación estadística los días 2 y 3). La ratio ingresos/diuresis fue también mayor. Sin embargo, tras la normalización para la superficie cutánea afectada, la diferencia en los ingresos, balance (ingresos-diuresis) y ratio (ingresos/diuresis) no se observó (Tabla 27, Fig. 20 y 21).

Se puede, pues, concluir que los pacientes con disfunción cardiovascular, tras considerar la mayor gravedad debida a la superficie cutánea afectada más extensa, no reciben más fluidos ni presentan un balance más positivo (medido tanto por el balance ingresos-diuresis o por la ratio ingresos/diuresis) que los pacientes sin disfunción cardiovascular.

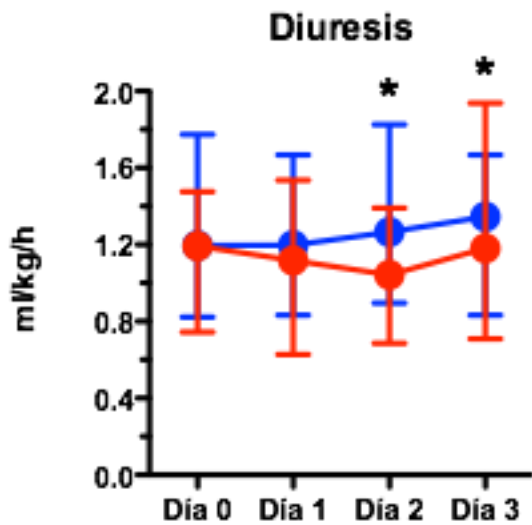


Figura 20. Disfunción cardiovascular. Resucitación con fluidos: diuresis. Los valores son mediana y rango intercuartil. Las diferentes variables se midieron en diferentes periodos en el tiempo (días 0, 1, 2 y 3). * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whinney).

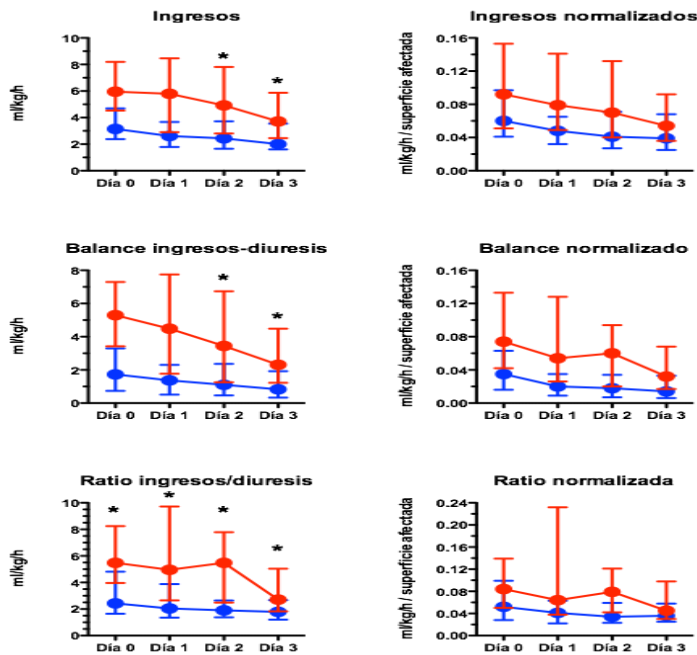


Figura 21. Disfunción cardiovascular. Resucitación con fluidos: ingresos, balance y ratio. Los valores son mediana y rango intercuartil. Las variables también fueron normalizadas (dividiendo por la superficie cutánea afectada). Las diferentes variables se midieron en diferentes periodos en el tiempo (días 0, 1, 2 y 3). * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whinney).

6.4.4 Características de la resucitación: variables bioquímicas

Los pacientes con disfunción cardiovascular, en comparación con los pacientes sin disfunción cardiovascular, presentaron durante la fase de resucitación mayor acidosis, documentada por una menor concentración de bicarbonato arterial (alcanzando la significación estadística el día 3), menor pH arterial (alcanzando la significación estadística los días 1, 2, 3) y menor exceso de bases arterial (alcanzando la significación estadística el día 3) (Tabla 28, Fig. 22).

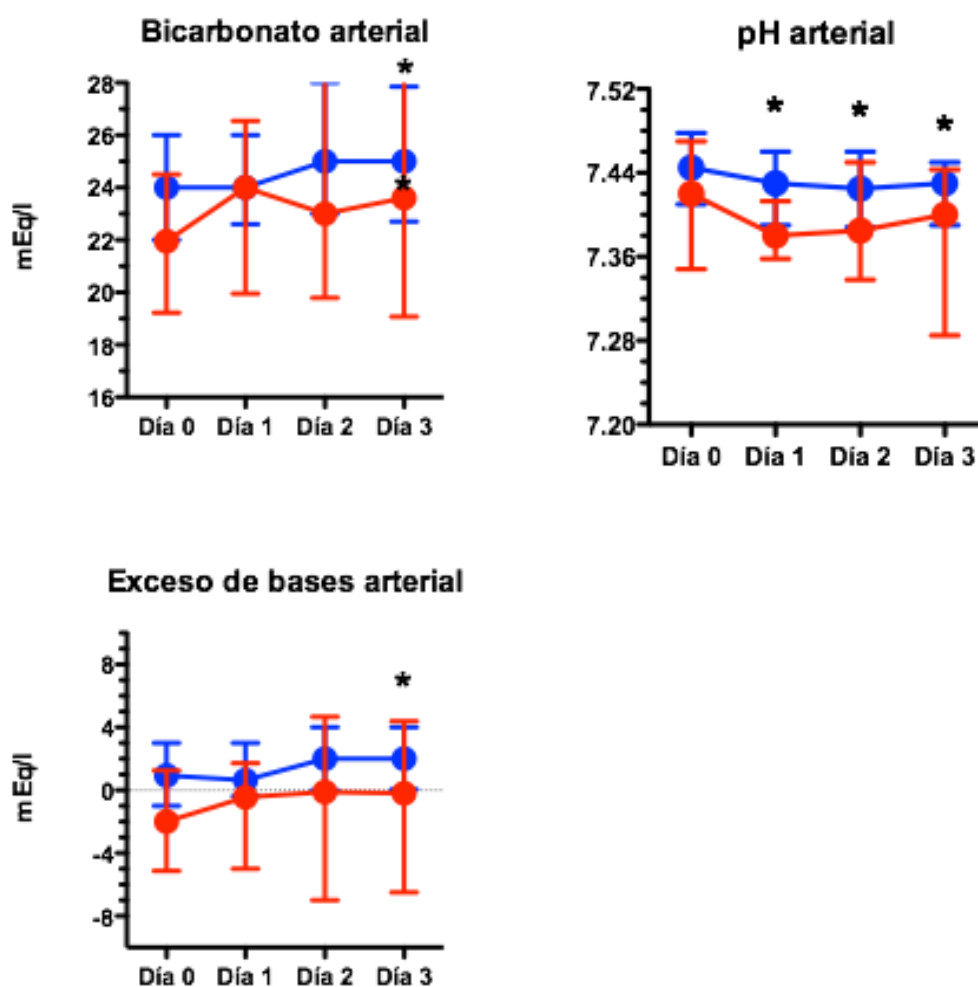


Figura 22. Disfunción cardiovascular. Variables bioquímicas. Los valores son mediana y rango intercuartil. Las diferentes variables se midieron en diferentes periodos en el tiempo (días 0, 1, 2 y 3). * $p < 0,05$ (prueba de la U de Mann-Whinney).

Tabla 28. Disfunción cardiovascular: comparación de variables relacionadas con la resucitación con fluidos.

Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. Algunas variables se normalizan para la extensión de la superficie cutánea afectada. Los valores son mediana y rango intercuartílico. Se indica la significación estadística de la comparación entre ambos grupos (prueba de la U de Mann-Whitney). Los valores son mediana y rango intercuartílico.

		Fallo cardiovascular								
		No (n=60)				Sí (n=24)				
Variable	Día	n	mediana	p25	p75	n	mediana	p25	p75	p
Bicarbonato arterial (mEq/L)	Día 0	60	24,000	22,000	26,000	22	21,950	19,225	24,500	0,892
	Día 1	60	24,000	22,600	26,000	22	24,000	19,950	26,550	0,805
	Día 2	59	25,000	23,000	28,000	22	23,000	19,800	28,250	0,210
	Día 3	57	25,000	22,700	27,850	22	23,600	19,075	28,475	0,038
pH arterial	Día 0	60	7,445	7,410	7,478	22	7,420	7,348	7,470	0,159
	Día 1	59	7,430	7,390	7,460	22	7,380	7,358	7,413	0,001
	Día 2	58	7,425	7,388	7,460	22	7,385	7,338	7,450	0,007
Exceso de bases arterial (mEq/L)	Día 3	57	7,430	7,390	7,450	22	7,400	7,285	7,443	0,002
	Día 0	60	0,950	-1,000	3,000	22	-2,000	-5,125	1,250	0,873
	Día 1	60	0,650	-0,375	3,000	22	-0,450	-5,000	1,725	0,810
	Día 2	59	2,000	0,000	4,000	22	-0,100	-7,000	4,675	0,192
	Día 3	57	2,000	0,050	4,000	21	-0,200	-6,500	4,400	0,016

6.5 UTILIDAD DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA RESUCITACIÓN PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Se ha demostrado (vide supra) la relación entre las variables- relacionadas con la resucitación (variables de resucitación con fluidos y variables bioquímicas) con desenlaces desfavorables como la mortalidad y el desarrollo de infecciones. Este objetivo se ha alcanzado mediante análisis univariante (diferencias en la disfunción de órganos y variables relacionadas con la resucitación entre supervivientes y no

supervivientes), cálculo de la fuerza de la asociación (asociación en modelos estimativos de variables relacionadas con la resucitación con la mortalidad), y análisis de las propiedades discriminativas (área bajo la curva ROC) de las variables relacionadas con la resucitación y su comparación con las propiedades de otros modelos convencionales. Asimismo, se ha demostrado que el desarrollo de disfunción cardiovascular durante la fase de resucitación se asocia con una mayor disfunción de órganos subsiguientemente (tras el día 3), sin pretender demostrar una relación causal entre ambos eventos.

Tabla 29. Propiedades diagnósticas de mortalidad tardía (n=14) de diferentes variables relacionadas con la resucitación con fluidos: valores discriminatorios.

Se indica el valor que corresponde a la máxima sensibilidad y especificidad en el área bajo la curva ROC. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. El valor de p indica la significación estadística de la diferencia respecto al área de 0-5 de la curva ROC (estadístico C).

Variable	Día	Valor	Sensibilidad	Especificidad	p
Ingresos (ml/kg/h)	Día 0	2,887	0,929	0,412	0,057
	Día 1	4,312	0,571	0,746	0,226
	Día 2	4,356	0,643	0,818	0,023
	Día 3	4,201	0,615	0,841	0,062
Diuresis (ml/kg/h)	Día 0	0,843	0,500	0,221	0,128
	Día 1	0,732	0,571	0,194	0,230
	Día 2	0,948	0,357	0,273	0,031
	Día 3	1,215	0,231	0,397	0,035
Ingresos (ml/kg/h/superficie)	Día 0	5,750	0,429	0,382	0,306
	Día 1	5,153	0,571	0,478	0,454
	Día 2	4,693	0,643	0,545	0,909
	Día 3	4,071	0,692	0,508	0,831
Balance (ml/kg/h)	Día 0	2,660	0,786	0,559	0,112
	Día 1	1,008	0,929	0,343	0,108
	Día 2	1,013	0,929	0,455	0,014
	Día 3	3,321	0,538	0,905	0,045
Balance (ml/kg/h/superficie)	Día 0	0,042	0,714	0,529	0,902
	Día 1	0,012	0,929	0,254	0,591
	Día 2	0,020	0,786	0,545	0,083
	Día 3	0,021	0,692	0,054	0,314

Tabla 29. Propiedades diagnósticas de mortalidad tardía (n=14) de diferentes variables relacionadas con la resucitación con fluidos: valores discriminatorios.

Se indica el valor que corresponde a la máxima sensibilidad y especificidad en el área bajo la curva ROC. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. El valor de p indica la significación estadística de la diferencia respecto al área de 0-5 de la curva ROC (estadístico C).

Variable	Día	Valor	Sensibilidad	Especificidad	p
Ratio (ml/kg/h)	Día 0	3,913	0,714	0,632	0,033
	Día 1	1,939	0,929	0,403	0,047
Ratio (ml/kg/h/superficie)	Día 2	3,751	0,714	0,818	0,001
	Día 3	3,283	0,538	0,841	0,009
	Día 0	0,090	0,429	0,706	0,735
	Día 1	0,032	0,786	0,358	0,871
	Día 2	0,042	0,786	0,530	0,135
	Día 3	0,061	0,385	0,778	0,486

El análisis mediante el estadístico c y el cálculo del área bajo la curva ROC permite la identificación del valor de la variable en estudio que se asocia con la mejor sensibilidad y especificidad para diagnosticar un determinado evento, en nuestro caso, la mortalidad. Así, se averiguó para cada variable de resucitación (bien de fluidos de resucitación o bien de variables bioquímicas) el valor que reúne el criterio de sumar la máxima sensibilidad y especificidad (**Tabla 29, 30**). De acuerdo con la estimación puntual (área bajo la curva ROC) y el valor de la p más significativo, se seleccionó la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) como las variables que se asocian con las propiedades diagnósticas óptimas. Los valores para la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) son, respectivamente, 3,75 ml/kg/h y pH=7,375.

Tabla 30. Propiedades diagnósticas de mortalidad tardía (n=14) de diferentes variables bioquímicas relacionadas con la resucitación: valores discriminatorios.

Se indica el valor que corresponde a la máxima sensibilidad y especificidad en el área bajo la curva ROC. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. El valor de p indica la significación estadística de la diferencia respecto al área de 0-5 de la curva area under the ROC curve (estadístico C).

Variable	Día	Valor	Sensibilidad	Especificidad	p
Bicarbonato arterial (mEq/L)	Día 0	24,350	0,441	0,714	0,892
	Día 1	21,400	0,910	0,357	0,805
	Día 2	22,200	0,833	0,429	0,212
	Día 3	21,450	0,875	0,571	0,038
pH arterial	Día 0	7,475	0,279	1,000	0,160
	Día 1	7,375	0,791	0,714	0,001

Tabla 30. Propiedades diagnósticas de mortalidad tardía (n=14) de diferentes variables bioquímicas relacionadas con la resucitación: valores discriminatorios.

Se indica el valor que corresponde a la máxima sensibilidad y especificidad en el área bajo la curva ROC. Balance: diferencia entre ingresos y diuresis. Ratio: cociente entre ingresos y diuresis. El valor de p indica la significación estadística de la diferencia respecto al área de 0-5 de la curva area under the ROC curve (estadístico C).

Variable	Día	Valor	Sensibilidad	Especificidad	p
	Día 2	7,395	0,712	0,786	0,007
	Día 3	7,395	0,781	0,714	0,002
Exceso de bases arterial (mEq/L)	Día 0	-3,850	0,925	0,286	0,873
	Día 1	-3,850	0,925	0,286	0,810
	Día 2	-3,450	0,940	0,357	0,192
	Día 3	-3,750	0,953	0,429	0,016

De acuerdo con la estimación puntual (área bajo la curva ROC) y el valor de la p más significativo, se seleccionaron aquellas variables (entre las variables de resucitación con fluidos, y las variables bioquímicas) que presentaban mejores propiedades: la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) fueron las que presentaban la mayor área bajo la curva ROC y la mayor significación estadística. Los valores más discriminatorios de la mortalidad tardía (i.e., los valores que se asocian con la mayor sensibilidad y especificidad) fueron 3,75 ml/kg/h y 7,375. para la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1), respectivamente (**Tablas 29 y 30**).

Tabla 31. Mortalidad de pacientes con NET (n=82) dependiendo del valor de corte de ciertas variables relacionadas con la resucitación (81 pacientes evaluables para el pH día 1 [un caso perdido], y 80 para ratio (dos altas precoces).

* OR ajustada para APACHE II (modelo de regresión logística estimativo). Ratio indica el cociente ingresos / diuresis (ml/kg/h). pH indica el pH arterial el día 1.

			OR*	IC 95%	p
pH	$\geq 7,375$ (n=57)	$< 7,375$ (n=24)			
Mortalidad	4 (7,0%)	10 (41,7%)	9,646	2,578-34,746	0,001
Ratio	$< 3,751$ (n=59)	$\geq 3,751$ (n=21)			
Mortalidad	5 (8,5%)	9 (42,9%)	5,991	1,593-22,563	0,001

Tabla 31. Mortalidad de pacientes con NET (n=82) dependiendo del valor de corte de ciertas variables relacionadas con la resucitación (81 pacientes evaluables para el pH día 1 [un caso perdido], y 80 para ratio (dos altas precoces).

* OR ajustada para APACHE II (modelo de regresión logística estimativo). Ratio indica el cociente ingresos / diuresis (ml/kg/h). pH indica e pH arterial el día 1.

De acuerdo con los puntos de corte del valor de ratio (día 2) y de pH arterial (día 1) que se asocian con la mortalidad con una mayor sensibilidad y especificada en comparación con el resto de las variables relacionadas con la resucitación, se clasificaron los casos de acuerdo con la variable categórica correspondiente. La mortalidad se relacionó muy fuertemente con una ratio ingresos/diuresis (día 2) (OR=5,991) y con el pH arterial (día 1) (OR 9,646), de acuerdo con un modelo estimativo de regresión logística ajustado para el APACHE II (**Tabla 31**).

Tabla 32. Relación entre la ratio (ingresos/diuresis) (día 2) y el pH arterial (día 1).

Ratio indica el cociente ingresos / diuresis. * ml/kg/h.

Ratio		pH		
		$\geq 7,375$	$< 7,375$	Total
	$< 3,751$ *	42	16	58
	$\geq 3,751$ *	13	8	21
	Total	55	24	79

Es posible que clasificación de los pacientes de acuerdo con el punto de corte identificado de la ratio ingresos/diuresis (día 2) y de pH arterial (día 1) fuera redundante, es decir, que, puesto que ambas variables son indicativas de gravedad, clasifiquen a los mismos pacientes en el grupo de peor pronóstico. Para comprobar esta posibilidad, comparamos en una tabla 2x2 la clasificación de los casos de acuerdo con ambas variables (ratio ingresos/diuresis el día 2, pH arterial el día 1). Se comprobó así que hay un número elevado de pacientes que presentan una variable anormal y la otra normal, siendo evidente que es conveniente la utilización de ambas

para no perder casos de gravedad. Por ejemplo, atendiendo sólo al pH arterial, de los 55 pacientes con un pH normal, hay 13 que presentan una ratio anormal. Recíprocamente, de los 58 casos con una ratio normal, se identifican 16 casos que presentan un pH anormal (**Tabla 32**).

7. DISCUSIÓN

7.1. PRINCIPALES HALLAZGOS DEL PRESENTE ESTUDIO

El presente estudio es pionero en el análisis de los patrones de resucitación y su relación con el pronóstico en una serie muy larga de pacientes con el diagnóstico de NET. Se describen diferentes patrones de no supervivencia, y su diferente patrón de disfunción de órganos. Se demuestra la relación de variables relacionadas con la resucitación con fluidos y variables- bioquímicas con la mortalidad. Se demuestra la relación de la administración de noradrenalina (definitoria del SOFA cardiovascular >2) con desenlaces desfavorable (disfunción de órganos, mortalidad). Finalmente, se proponen criterios definitorios del concepto de resucitación adecuada.

7.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

La presente cohorte de pacientes con NET se asemeja a las previamente publicadas en cuanto a la edad, superficie cutánea afectada, mucosas afectadas y fármacos implicados (197).

Desafortunadamente, es escasa la información sobre la resucitación de estos pacientes para poner en contexto nuestras observaciones. En el paciente quemado en general, se recomienda para el inicio de la resucitación 4 ml/kg/día/ superficie cutánea afectada, es decir, 0,16 ml/kg/h/ superficie cutánea afectada. Se ha comprobado que en la práctica clínica la cantidad de fluidos administrados en pacientes quemados es muy superior a la predicha por la fórmula citada (fórmula de Parkland) (198), también en la experiencia publicada por nuestro grupo (199, 200). Hay que enfatizar que la cantidad de fluidos para la resucitación predicha por la fórmula de Parkland no es sino una orientación para el inicio de la resucitación, que numerosos estudios (incluyendo los nuestros) han documentado que la cantidad que los pacientes reciben en de hecho muy superior a la predicha por la fórmula de Parkland, y que la fórmula de Parkland no ha sido validada para enfermos con NET.

En nuestra serie los pacientes con NET recibieron una mediana de alrededor 0,4 ml/kg/h/ superficie cutánea afectada (ver Tabla 11), es decir, una cantidad notablemente inferior a la predicha en pacientes quemados. Esta menor necesidad de

fluidos en pacientes con NET en comparación con pacientes quemados ya sido previamente descrita (201).

El manejo de los pacientes es el descrito por nosotros previamente, consistiendo principalmente en las medidas de soporte general propias de cualquier enfermo con pérdida cutánea extensa (i.e., pacientes quemados), tratamiento farmacológico específico (ciclosporina A), prevención de la infección con descontaminación digestiva selectiva, y cobertura de la piel denudada con un derivado sintético de la piel (202,203,204,205).

7.3. PATRONES DE MORTALIDAD

La mayor parte de los estudios sobre factores predictivos o asociados a la mortalidad, consideran a los pacientes fallecidos como un grupo homogéneo. Sin embargo, este abordaje puede no estar apoyado por la interpretación clínica sobre la evolución y el mal pronóstico de los pacientes. En efecto, nosotros hemos hecho la observación en nuestra cohorte de pacientes que se identifican dos grupos de pacientes dentro de los no supervivientes. Un grupo fallece precozmente, dentro de las primeras 72 H del ingreso, mientras que otro grupo fallece de forma más tardía. El primer paciente que fallece dentro de este grupo lo hace después de 4º día de ingreso (ver Tabla 9). La diferenciación de ambos patrones de no supervivencia se basa en un criterio clínico y, *a posteriori*, en el diferente perfil de disfunción de órganos que encontramos en ambas poblaciones. No es plausible argumentar que los pacientes que fallecen de forma precoz comparten la misma fisiopatología que aquellos que fallecen de formas más tardía. Los no supervivientes precoces apenas tienen oportunidad de recibir el tratamiento en UGQ, no responden a las maniobras de resucitación iniciales, y su evolución es rápidamente progresiva hacia la muerte en pocos días. En nuestros casos, un paciente falleció tras 1 día, y el otro paciente falleció tras 2,7 días de ingreso en la UGQ. Por otro lado, los no supervivientes tardíos tienen oportunidad de recibir durante varios días el manejo en la UGQ, incluyendo tanto las medidas generales de soporte vital (resucitación, ventilación mecánica, etc.) como las medidas farmacológicas específicas de la NET (i.e., ciclosporina A).

Efectivamente, cuando analizamos *a posteriori* ambos grupos, encontramos que difieren en varios aspectos. El grupo de fallecidos precoces presenta una edad y superficie cutánea afectada similar al resto de los pacientes, encontrándose diferencias importantes (aun cuando no alcanzando la significación estadística en el contexto de un tamaño muestral tan reducido) en los tiempos de presentación al

hospital y de traslado a nuestro centro especializado (tiempos rash-hospital, rash-UGQ, hospital-UGQ y hospital-UGQ).

Quizá en este contexto, la puntuación en la escala APACHE II y SAPS II fue mucho mayor (en comparación con los no supervivientes tardíos). Por un lado, aun cuando tanto en los no supervivientes precoces como tardíos la disfunción de órganos era elevada, la intensidad de la disfunción de órganos, medida por la escala SOFA, indicó una mucho mayor gravedad de la disfunción de órganos en el grupo de fallecidos precoces en comparación con los fallecidos tardíos. (Fig. 3).

Finalmente, el patrón de disfunción de órganos también difiere en los dos grupos de pacientes no supervivientes. En los no supervivientes precoces, todos los órganos disfuncionan aparentemente por igual. Aunque sólo alcance la significación estadística el renal, hepático y hematológico, este hallazgo ha de ser interpretado con cautela dado el reducido tamaño muestral y la estimación puntual de la relación de la disfunción cardiovascular y la disfunción respiratoria con la mortalidad, muy por encima del valor 1 y muy similar a la de los otros órganos disfuncionantes. Por otro lado, en el caso de los pacientes no supervivientes tardíos, la estimación puntual (odds ratio) del riesgo de mortalidad en pacientes con disfunción hepática y disfunción hematológica es 1, mientras que el riesgo asociado con la disfunción cardiovascular, renal y respiratoria fue muy significativo. Por tanto, en el caso de los pacientes no supervivientes de forma tardía, parece que son la disfunción cardiovascular y respiratoria las que juegan un mayor papel fisiopatológico (Fig. 4).

En general, pues, los pacientes fallecidos de forma precoz evolucionan de forma desfavorable en el contexto de una situación donde no se identifican factores modificables (al menos modificables desde el punto de vista del centro especializado). Podemos especular, en base a nuestros resultados, que la demora en la presentación del paciente y en el traslado a nuestro centro especializado puede estar relacionada de forma causal con la rápidamente desfavorable evolución de estos pacientes. Esta interpretación se encuentra en línea con estudios previos que demuestran una relación entre un mal pronóstico y el retraso en el traslado a una unidad especializada (206).

Por otro lado, sólo los pacientes en el grupo de no supervivientes tardíos tienen oportunidad de mejorar su evolución mediante estrategias terapéuticas implementadas en la UGQ. En efecto, se puede especular que existe una ventana temporal durante los primeros días de estancia en UGQ para implementar estrategias de manejo que mejoren la evolución de estos pacientes. Estas medidas podrían ser medidas de prevención de la infección (i.e, descontaminación digestiva selectiva), o medidas de

resucitación dirigidas a prevenir la infra-resucitación y evitar el uso de fármacos vasoactivos. Iluminar sobre este aspecto es precisamente el objetivo de la presente investigación. En línea también con estos conceptos, nosotros hemos demostrado previamente en pacientes quemados la relación entre el SOFA cardiovascular (que refleja la necesidad de administración de noradrenalina) y la mortalidad (207). También nuestro grupo ha demostrado en pacientes quemados el efecto de la descontaminación digestiva sobre la *mortalidad* (208).

7.4. DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS Y RESUCITACIÓN

El resultado comunicado sobre la relación entre los diferentes órganos disfuncionantes y la mortalidad es aquí mencionado sólo para enfocar el problema de la relación entre la mortalidad y la disfunción cardiovascular, ya que en términos generales este resultado ha sido objetivo de otro estudio previo enfocado específicamente a este aspecto. El análisis de la asociación entre las diferentes disfunciones de órganos y la mortalidad revela que la disfunción cardiovascular juega en efecto un importante papel pronóstico, de forma comparable a la disfunción respiratoria y a la disfunción renal (Fig 4).

La relación entre la disfunción de órganos y desenlaces desfavorables como la mortalidad ha sido previamente estudiada en pacientes que comparten con la NET la misma fisiopatología (i.e., pérdida extensa de la superficie cutánea), como son los pacientes quemados, por nuestro grupo y por otros investigadores (209). Sin embargo, la disfunción de órganos en la NET, literatura muy predominantemente dermatológica, no ha sido estudiada en detalle con anterioridad (210).

El presente estudio se dirige a evaluar la relación entre la resucitación (variables relacionadas con la resucitación con fluidos y variables bioquímicas relacionadas con la resucitación) y la disfunción cardiovascular con la mortalidad. Hemos demostrado de forma pionera que las variables de resucitación se relacionan con la mortalidad, y que esta relación difiere en los pacientes no supervivientes precoces y tardíos.

Patrón de resucitación y mortalidad

El patrón de resucitación de los pacientes no supervivientes precoces (reconociendo la dificultad de interpretar los resultados dado el pequeño tamaño muestral de este grupo) se caracteriza por una gran administración de fluidos, un muy

elevado balance (diferencia entre ingresos y diuresis) y una muy elevada ratio ingresos/diuresis, con una diuresis normal (Fig. 5, 6).

Es interesante destacar que, aun cuando los ingresos son mucho mayores en los pacientes no supervivientes de este grupo en comparación con el resto de los pacientes, tras normalizar la cantidad de fluidos administrados por la superficie cutánea afectada, esta diferencia desaparece o incluso se invierte para el día 0 (Fig. 5, 6). La normalización para la superficie cutánea afectada, que es el factor determinante de los requerimientos de fluidos, es fundamental para poder interpretar diferencias en los ingresos en pacientes que tienen diferentes necesidades (determinadas por la diferente superficie cutánea afectada). Así, pues, de forma contraria a lo que se podría concluir simplemente valorando los datos crudos sobre la diferencia en los ingresos, no se puede concluir que los pacientes no supervivientes reciben más fluidos que el resto de los pacientes. De hecho, es posible que los no supervivientes reciban menos fluidos, apoyando así la hipótesis de la infra-resucitación como factor relacionado con el desarrollo de un desenlace desfavorable.

Sí parece evidente, sin embargo, que los no supervivientes precoces se caracterizan también por una muy elevada ratio ingresos/diuresis, indicando que la diuresis normal en estos pacientes se mantiene en el contexto de una gran administración de fluidos.

El patrón de resucitación de los pacientes no supervivientes tardíos difiere del anterior. La diuresis, similar a los supervivientes durante los primeros dos días, es posteriormente inferior en los no supervivientes. A diferencia de las diferencias encontradas en los pacientes no supervivientes precoces, los ingresos y balance son similares en los pacientes no supervivientes tardíos y supervivientes durante los días 1 y 2 (Fig. 7, 8).

Los ingresos y balance son mayores en los no supervivientes que en los supervivientes sólo los días 2 y 3. Sin embargo, tras normalizar para la superficie cutánea afectada, los ingresos y balance son iguales en ambos grupos. La valoración de la ratio (ingresos/diuresis) sigue el mismo patrón. La ratio es mayor (desde el día 0 hasta el día 3) en no supervivientes que en supervivientes. Sin embargo, la normalización para la superficie cutánea afectada disminuye la diferencia entre supervivientes y no supervivientes.

No se puede concluir, pues, que los no supervivientes reciban más fluidos. La diferencia en la administración de fluidos (ingresos, balance, ratio mayores) se debe a

que la superficie cutánea afectada es mayor: no se observa ninguna diferencia tras la consideración de la mayor superficie cutánea afectada.

Los resultados del presente análisis son de gran relevancia clínica, pues no apoyan un papel causal de la administración de fluidos y el desenlace desfavorable. En efecto, si tras considerar un parámetro de gravedad (como es la superficie cutánea afectada), desaparece la relación entre la mortalidad y la administración de fluidos (ingresos, balance, ratio), se puede concluir que es la gravedad del insulto o quizá la respuesta del huésped a la intervención resucitativa, el factor determinante de la evolución desfavorable.

Nuestra observación es muy relevante en el contexto actual de estudios que demuestran un mejor pronóstico de enfermos críticos mediante la utilización de protocolos de resucitación (cuyo contenido en general es una administración de fluidos más abundante durante los primeros momentos de la resucitación) y un mejor pronóstico (211, 212). Por otro lado, otros estudios indican una relación entre el balance positivo (reflejado en el presente estudio por el balance como diferencia entre ingresos y diuresis, y por la ratio como cociente entre ingresos y diuresis-) y un mal pronóstico en el enfermo crítico (213). Nuestros resultados sugieren más bien que la relación entre la mayor cantidad de ingresos con la mortalidad se debe más probablemente a que la necesidad de fluidos es un marcador de gravedad, más que un factor causal de desenlaces desfavorables.

Nuestros resultados sobre los cambios en el equilibrio ácido-base durante la fase de resucitación apoyan las interpretaciones previas y se encuentran en línea con estudios previos relacionando la acidosis persistente con desenlaces desfavorable en el enfermo crítico y con trauma grave (214). En efecto, en el grupo de no supervivientes precoces se apreció una situación de acidosis desde el momento del ingreso, que empeoró durante la corta estancia de los pacientes en UGQ (Fig. 9). Esta observación apoya la hipótesis de que estos pacientes llegan a la UGQ en una situación fisiológicamente muy deteriorada, no en el contexto de un insulto de gran gravedad (la superficie cutánea afectada no es diferente que la del resto de los pacientes) sino posiblemente debido a un retraso en el traslado de los pacientes.

La observación de los cambios del equilibrio ácido-base en los pacientes del grupo de no supervivientes tardíos indica un pH arterial discretamente inferior en los no supervivientes en comparación con los supervivientes. Este hallazgo no apoya la hipótesis de la sobre-resucitación en los pacientes que fallecen como factor relacionado con la mala evolución, sino que, como se ha argumentado previamente,

apoya la idea de que la mayor cantidad de fluidos administrados a estos pacientes fallecidos no es sino un marcador de gravedad (Fig. 10).

7.5. RELACIÓN DE LA RESUCITACIÓN CON LA MORTALIDAD

En el análisis comentado más arriba hemos descrito, de forma pionera en pacientes con NET, que los pacientes no supervivientes se caracterizan por una mayor administración de fluidos (ingresos, balance, ratio), una diuresis sólo discretamente inferior a la de los supervivientes (y todavía en el rango considerado como normal $>0,5$ ml/kg), y una discreta (pero estadísticamente significativa) mayor acidosis durante los días 1, 2 y 3. Las diferencias en los fluidos desaparecen cuando se normalizan por un factor que determina la necesidad de fluidos y se asocia con la gravedad (i.e., superficie cutánea afectada).

Hay que subrayar que estas diferencias, observadas durante los primeros días de ingreso en UGQ, se asocian con desenlaces (i.e., mortalidad) que suceden días posteriores. Por ejemplo, el primer enfermo que fallece del grupo de fallecidos de forma tardía ($n=82$) lo hace después del día 4 de ingreso, y 11 de los 14 no supervivientes fallecen después de la primera semana de ingreso.

Queda, pues, demostrada hasta ahora la relación entre las variables relacionadas con la resucitación (administración de fluidos y cambios bioquímicos) y un desenlace desfavorable como la mortalidad.

¿Cómo es la fuerza esa asociación entre variables relacionadas con la resucitación y la mortalidad, en comparación con otras variables aceptadas como pronósticas (i.e., edad, superficie cutánea afectada, APACHE II, SAPS II, o SCORTEN, diseñado específicamente para la NET? Para contestar a esta pregunta, se calculó el área bajo la curva ROC (como variable relacionada con la capacidad discriminativa para la mortalidad) para las diferentes variables relacionadas con la resucitación y otras variables.

De acuerdo con el análisis anterior (basado únicamente en la comparación de medianas), el análisis basado en el área bajo la curva ROC concluyó que la capacidad discriminativa de variables como edad, superficie cutánea afectada, APACHE II y SAPS II fue significativa. También discriminaron la mortalidad de forma estadísticamente las diferentes disfunciones de órganos, el SOFA, y los ingresos, balance y ratio. La relación con las variables relacionadas con la resucitación con fluidos se perdió tras la normalización por la superficie cutánea afectada (Fig. 11, 12,

13). Entre las variables ya conocidas como predictoras de mortalidad, la edad, superficie cutánea afectada, APACHE II y SOFA día 3 discriminaron mejor la mortalidad. La ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) fueron las variables que mejor discriminan la mortalidad de entre el conjunto de variables relacionadas con la resucitación (Fig. 14).

La comparación de estas variables (ratio día 2 y pH día 1) con edad, superficie cutánea afectada, APACHE II y SOGFA (día 3) indicó que la ratio y el pH son al menos tan buenas variables discriminatorias de la mortalidad como las otras con las que se compara, o quizá mejor en algún caso (como en la comparación con el APACHE II) (Fig. 15, 16).

Nuestros resultados también exigen un comentario sobre el papel de la oliguria como indicador de fracaso de la resucitación y por tanto factor relacionado con peores desenlaces. El área bajo la curva ROC de la diuresis para mortalidad tardía es diferente de la línea de identidad los días 2 y 3 (Tabla 23). El área indicada en la tabla es menor de 0,5, puesto que indica un desenlace de mortalidad, es decir, que a menor diuresis (área es inferior a 0,5) mayor mortalidad. Expresado de otra forma, el área para predecir supervivencia (a más diuresis, más supervivencia) sería la diferencia $1 - 0,316 = 0,684$ (ver Tabla 23). Aun cuando el valor de p es significativo ($p = 0,031$), otras variables (notablemente la ratio ingresos/diuresis el día 2 y el pH arterial el día 1) presentan una mayor capacidad discriminatoria (mayor área bajo la curva ROC) y mayor significación estadística. Sin embargo, aun cuando no se trate de la variable más adecuada, nuestro análisis indica la capacidad discriminativa de la diuresis para la mortalidad.

La observación de nuestros resultados sobre la evolución de la diuresis en el tiempo en los pacientes no supervivientes tardíos, en el contexto de otras marcadas diferencias en las variables relacionadas con la resucitación con fluidos, indica que la diuresis de los no supervivientes fue menor durante el período de observación (días 0 a 3), alcanzando la significación estadística los días 2 y 3. El interés del resultado consiste en que la diuresis del grupo de los no supervivientes, aun siendo significativamente inferior a la de los supervivientes, no alcanzó valores que se considerarían como bajos (i.e., $<0,5$ ml/kg/h), sino que permanecieron en todo momento $>0,5$ ml/kg/h. Esta observación podría sustentar una hipótesis de que no es adecuada la aceptación de una diuresis $>0,5$ ml/kg/h, y que posiblemente sería más apropiado plantear como objetivo una diuresis superior.

7.6. RELACIÓN DE LA DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR CON LA MORTALIDAD

La pregunta que subyace en el presente análisis tiene una gran actualidad entre los expertos clínicos en esta área. Recientemente se ha creado dentro de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) una sección de trauma por quemadura. Dentro de este foro se ha planteado la cuestión (inicialmente a nivel informal) de si los médicos utilizan noradrenalina durante la fase de resucitación, si su uso se asocia a desenlaces desfavorables, y con qué criterios se utiliza. Tras observarse que las respuestas de los expertos eran heterogéneas, se ha planteado realizar a nivel europeo una encuesta formal entre los médicos que atienden a estos pacientes, con el objeto de definir cuestiones relacionadas con el uso de la noradrenalina durante la fase de resucitación en pacientes quemados: en qué situaciones se administra, con qué criterios, cómo se titula la dosis, etc.

La misma pregunta sobre las implicaciones del uso de la noradrenalina durante la fase de resucitación cabe hacerse en el contexto del paciente con NET. El concepto que subyace es doble. Primero, una resucitación menos cuantiosa puede asociarse a un estado de hipovolemia relativa, y precisar el uso de noradrenalina para mantener la presión arterial. O bien se puede plantear que el uso de noradrenalina para aumentar la presión arterial puede evitar la necesidad de administrar una mayor cantidad de fluidos. Segundo, aun cuando el paciente se encuentre euvolémico, se desconoce la relación entre la administración de noradrenalina para mantener la presión arterial y desenlaces desfavorables.

En la práctica, los pacientes que precisan noradrenalina son aquellos que presentan un SOFA cardiovascular >2 , categorizados en el presente estudio como enfermos con disfunción cardiovascular. En este contexto, nos propusimos como objetivo la definición del perfil de los pacientes con disfunción cardiovascular, y el impacto en el pronóstico de esta disfunción. Los resultados obtenidos en el presente análisis son de gran interés, pues se trata de un aspecto no estudiado en pacientes con NET, responde a una pregunta considerada de interés en el contexto de la ESICM (al menos en el área del paciente quemado crítico), y podría ayudar a plantear hipótesis fisiopatológicas sobre la disfunción cardiovascular y a diseñar nuevas estrategias terapéuticas en estos pacientes.

Disfunción cardiovascular y disfunción de órganos

Las preguntas que se intentan contestar con el presente análisis son: ¿cuál el perfil de los pacientes con disfunción cardiovascular? ¿Qué consecuencias tiene el recibir noradrenalina durante la fase de resucitación en cuanto a la disfunción de órganos, la administración de fluidos y el equilibrio ácido-base?

Los pacientes con disfunción cardiovascular presentaron, en comparación con los pacientes sin disfunción cardiovascular, una mayor edad, superficie cutánea afectada, APACHE II y SAPS II (Fig. 17).

El análisis de la disfunción de órganos durante los días 0-3 revela cuál es el perfil de los pacientes que reciben noradrenalina durante esos días (i.e., el paciente que presenta un SOFA cardiovascular >2). Los pacientes con disfunción cardiovascular presentan, durante los días 0-3, mayor intensidad de disfunción respiratoria, disfunción renal, disfunción hepática y, en general, mayor disfunción de órganos (medida por el SOFA total) (Fig. 18, 19).

El análisis de la disfunción de órganos después de día 3 revela las complicaciones de haber presentado disfunción cardiovascular durante los días 0-3. Los pacientes con disfunción cardiovascular, en comparación con los pacientes sin disfunción cardiovascular, presentaron mayor disfunción respiratoria y disfunción renal, así como mayor disfunción de órganos en general (medida por el SOFA total). Por otro lado, el SOFA renal y hepático y SOFA total (los días 3-7) y el SOFA hematológico (los días 7-14) empeoraron en mayor medida en los pacientes con disfunción cardiovascular que en los pacientes sin disfunción cardiovascular (Fig. 18, 19).

Nuestros resultados demuestran por primera vez en pacientes con NET que el uso de noradrenalina durante la fase de resucitación se asocia con una peor disfunción de órganos durante los períodos de tiempo posteriores.

Disfunción cardiovascular y resucitación

Los pacientes que recibieron noradrenalina presentaron una menor diuresis así como mayores ingresos, balance y ratio (ingresos/diuresis) que los pacientes a los que no se administró noradrenalina. La acidosis fue más marcada en los pacientes que recibieron noradrenalina (Fig. 20-22).

Ciertamente, nuestros resultados no apoyan la hipótesis de que los pacientes que reciben noradrenalina se encuentran en una situación de hipovolemia, y que la administración de noradrenalina podría haber sido evitada si los pacientes hubieran recibido una mayor cantidad de fluidos. Los ingresos, balance y ratio fueron mucho

mayores en los pacientes que recibieron noradrenalina en comparación con los que no la recibieron. La mayor acidosis y menor diuresis en los pacientes tratados con noradrenalina podrían argumentarse como un estado de hipovolemia, pero esta hipótesis no puede discutirse con el presente diseño.

7.7. CONCEPTO DE RESUCITACIÓN INADECUADA

El objetivo de la resucitación del enfermo crítico en general y, específicamente, del enfermo con trauma o quemaduras, es que *sea adecuada*. El concepto se puede extender a la resucitación del paciente con NET, que presenta una situación clínica que se asemeja a la de los enfermos con sepsis, trauma o quemaduras en las características de agudeza, rapidez de comienzo, y profundidad y rapidez de instauración de cambios fisiopatológicos. Sin embargo, no se encuentra bien definido en qué consiste una resucitación adecuada. En el presente estudio nos hemos propuesto validar algunos parámetros que pueden formar parte de unos criterios definitorios de una *resucitación inadecuada*. Estos criterios deben asociarse con desenlaces desfavorables, como es la mortalidad, el desenlace principal que se ha estudiado en esta investigación.

Considerando la significación estadística de la diferencia entre supervivientes y no supervivientes, la capacidad discriminativa (área bajo la curva ROC) y el nivel de significación del estadístico c , y su similar comportamiento como variable discriminativa de mortalidad en comparación con otras comúnmente utilizadas (i.e., edad, superficie cutánea afectada, APACHE II, SAPS II, SCORTEN), llegamos a la conclusión de que las variables relacionadas con la resucitación que presentan mejores características son la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1). Estas variables presentan unas características para discriminar mortalidad comparable a las otras variables mencionadas en uso.

Por otro lado, hemos demostrado en la presente investigación que la administración de noradrenalina durante la fase de resucitación (i.e., pacientes que presentan un SOFA cardiovascular >2) se asocia con mayor disfunción de órganos y mayor mortalidad.

La diuresis, como se ha discutido más arriba, también se asocia con la mortalidad, aun cuando presenta peores características que las variables aquí seleccionadas para un estudio más detallado. Sin embargo, ha de ser considerada la observación de que los pacientes no supervivientes, aun cuando su diuresis es inferior

a la de los supervivientes, presentan valores superiores al valor considerado como límite inferior de la normalidad de 0,5 ml/kg/h (mediana alrededor de 0,9 ml/kg/h durante los días 0-3, y p25 alrededor de 0,5 ml/kg/h) (ver Tabla 18) . De acuerdo con nuestros resultados, está justificado plantear la hipótesis de que valores de diuresis superiores a los planteados en la actualidad como objetivo (>0,5 ml/kg/h) sean beneficiosos.

De acuerdo con los criterios planteados en esta Discusión, y a la luz de los resultados del presente análisis, planteamos que resucitación exitosa se puede definir de acuerdo con la ratio ingresos/diuresis, pH arterial y SOFA cardiovascular ≤ 2 (i.e., ausencia de administración de noradrenalina).

Puesto que la naturaleza continua de la variable puede dificultar su aplicabilidad práctica, categorizamos esas variables (ratio ingresos/diuresis, pH arterial) de acuerdo con el valor de la variable que presentan una mayor sensibilidad y especificidad (en el área bajo la curva ROC). Esos valores permitieron categorizar la variable y clasificar los casos de acuerdo con que el valor de la variable para ese caso fuera superior o inferior al punto de corte (Tablas 29, 30). Nuestro análisis revela dos resultados adicionales de gran interés. Primero, que la utilización de estos puntos de corte clasifica a los pacientes en grupo de mortalidad muy diferente (7,0% versus 41,7% para el caso del pH arterial, y 8,5% versus 42,9% para el caso de la ratio ingresos/diuresis) (Tabla 31).

Finalmente, cabe plantearse que el uso de las dos variables de interés (ratio, pH arterial) puede ser redundante si clasifica a los mismos pacientes en dos clases. Para comprobar esta posibilidad, estudiamos en una tabla 2x2 si los mismos pacientes son clasificados como graves o no graves por las dos variables. Encontramos que de 55 casos con un pH arterial normal, 13 presentan una ratio elevada, casos que se habrían ignorado como graves si se hubiera prestado atención sólo al valor del pH arterial. Por otro lado, de 58 pacientes con una ratio normal, 16 presentaban un pH arterial bajo, casos que se habrían ignorado como graves si se hubiera prestado atención sólo a la ratio.

7.8. LIMITACIONES

El presente estudio hace importantes aportaciones al conocimiento del patrón de resucitación de pacientes con NET y a su relación con el pronóstico, en semejanza

a lo que se conoce en pacientes con quemaduras extensas. No obstante, han de señalarse las limitaciones del estudio.

En primer lugar, su naturaleza observacional impide la obtención de conclusiones sobre la naturaleza causal de algunas de las relaciones observadas, extremo que sólo podría probarse (en general) en el contexto de un ensayo clínico.

Segundo, el número de casos, limitado por la totalidad de los casos con el diagnóstico de NET ingresados en nuestro centro durante el período de estudio, limita la potencia del estudio.

Tercero, en relación con lo anterior, el limitado número de eventos en estudio (la mortalidad) obliga, siguiendo las reglas habituales, a considerar en el modelo máximo de un análisis multivariante un número muy limitado de variables (1 por cada 10 eventos, es decir, 1 ó 2 en nuestro caso). Por eso no se ha podido realizar un análisis multivariante que permitiera el estudio de las relaciones observadas de forma ajustada para otras variables, fortaleciendo así la hipótesis de una relación independiente y posiblemente causal. Esta limitación es de difícil superación con estudios unicéntricos, ya que nuestra serie es la más grande publicada en nuestro ámbito.

7.9. SINTESIS DISCUSION

El presente estudio analiza el patrón de resucitación de pacientes con NET. Se comprueba por primera vez la existencia de dos patrones de no supervivientes que identifica a dos grupos de pacientes. Uno de ellos, consistente en el grupo de pacientes que fallecen de forma precoz, presenta un retraso en el traslado al centro especializado, factor que se propone como explicativo de la mala rápida evolución. El segundo, consistente en pacientes que fallecen ≥ 72 h tras el ingreso, en el cual (puesto que la mala evolución tiene lugar un tiempo tras el ingreso) se pueden identificar factores modificables del pronóstico y plantear estrategias terapéuticas- que mejoren su evolución.

Estos dos grupos también difieren el patrón de disfunción de órganos. En el grupo de fallecidos de forma precoz, todos los órganos disfuncionan, con más significación el renal, hepático y hematológico. En el segundo grupo, de mortalidad más tardía, la disfunción hepática y hematológica no parecen tener relevancia, presentando un mayor papel la disfunción cardiovascular, respiratoria y renal.

El patrón de resucitación de los pacientes que fallecen de forma tardía consiste en una mayor cantidad de ingresos, y balance (ingresos-diuresis) y ratio (ingresos/diuresis) más elevados. Estas diferencias se deben a la mayor superficie cutánea afectada, pues desaparecen tras la normalización para esta variable. La diuresis es inferior en los no supervivientes, pero siempre $>0,5$ ml/kg/h, sugiriendo que el límite inferior de la normalidad generalmente aceptado de $0,5$ ml/kg/h es probablemente demasiado bajo.

Estudiando las propiedades discriminativas de la mortalidad tardía de las diferentes variables de resucitación (relacionadas bien con la resucitación con fluidos o bien con variables bioquímicas relacionadas con la resucitación), y comparando esas propiedades con las de otras variables de reconocido valor pronóstico (edad, superficie cutánea afectada, APACHE II, SAPS II, SCORTEN, SOFA), se identificaron la ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) como variables discriminatorias de la mortalidad con propiedades comparables -o en algunos casos quizá superiores- a otras variables de uso común.

Los pacientes que reciben noradrenalina durante la fase de resucitación (i.e., aquellos con SOFA cardiovascular >2) presentan subsiguientemente mayor disfunción de órganos y mayor mortalidad.

Se proponen como criterios de resucitación no adecuada aquella que presenta una marcada elevación de la ratio ingresos/diuresis, un pH arterial disminuido, o presenta necesidad de administración de noradrenalina. De acuerdo con nuestros resultados, los puntos de corte para las variables continuas son $3,751$ ml/kg/h y $7,375$, para la ratio ingresos/diuresis (día 2) y para el pH arterial (día1), respectivamente.

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con NET que fallecen obedecen a dos patrones de características clínicas y fisiopatológicas bien diferenciadas.
2. Una mayor administración de fluidos durante la fase de resucitación no se relaciona con una mayor mortalidad si se considera la superficie cutánea afectada.
3. La ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) son, entre todas las variables relacionadas con la resucitación, las que poseen las mejores propiedades discriminativas de mortalidad.
4. La ratio ingresos/diuresis (día 2) y el pH arterial (día 1) discriminan la mortalidad con las mismas características que otras variables aceptadas como pronósticas (como el APACHE II, SAPS II, y SOFA).
5. Los pacientes que reciben noradrenalina durante la fase de resucitación presentan subsiguientemente mayor disfunción de órganos y mayor mortalidad.
6. Se proponen como criterios de resucitación inadecuada una ratio ingresos/diuresis elevada, un pH arterial disminuido, y la necesidad de administración de noradrenalina durante la fase de resucitación. Los valores propuestos para las variables continuas son 3,751 ml/kg/h (día 2) y 7,375 (día 1) para la ratio y el pH arterial, respectivamente.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-5.
2. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92.
4. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnsons syndrome and toxic epidermal necrolysis). En Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editores. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2008. pp. 349-355.
5. Breathnach SM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. En: Burn T, Breathnach S, Griffiths C, editores. *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford: Wiley-Blackwell, Oxford; 2010. pp. 1-22.
6. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
7. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-42.
8. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): Structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769-73.
9. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005;28:917-24.
10. Chan HL. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1989 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol* 1995;131:1212-3.
11. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bavinck JNB, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-

- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-204.
12. Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JL. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol* 2016;136(7):1387-97.
 13. Yang MS, Lee JY, Kim J, Kim GW, Kim BK, Kim JY, et al. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS ONE* 2016;11(11):e0165933.
 14. Mittmann N, Knowles S, Koo M. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:49-54.
 15. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:567-74.
 16. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 2003;83:1-9.
 17. Aguiar D, Pazo R, Duran I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol.* 2004;66:345-50.
 18. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, Aydin K, Canturk MT, Turanli AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:588-90.
 19. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
 20. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
 21. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar TJ. Retrospective Analysis of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis Over A Period Of 10 Years. *Indian J Dermatol* 2011;56(1):25-9.
 22. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson

- Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(1):60-8.
23. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME/Vaers Working Group. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: Reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:219-23.
 24. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, et al. Stevens-Johnson Syndrome Associated with Drugs and Vaccines in Children: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68231.
 25. McDermott AJ, Taylor BM, Bernstein KM. Toxic Epidermal Necrolysis from suspected *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Mil Med* 2013;178(9):e1048-50.
 26. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:558-9.
 27. Mulvey JM, Padowitz A, Lindley-Jones M, Nickels R. *Mycoplasma pneumoniae* associated with Stevens Johnson syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:414-7.
 28. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002;25:965-72.
 29. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol* 2003;48:525-9.
 30. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy* 2004;59:118.
 31. Zakrzewski JL, Lentini G, Such U, Duerr A, Tran V, Guenzelmann S, et al. Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:331-3.
 32. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: A review. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:69-79.
 33. Anne S, Kosanam S, Prasanthi LN. Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Inter J Pharmac Res* 2014;4:158-65.
 34. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: Preliminary report. *Br J Plastic Surg* 2004;58:504-10.

35. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: Preliminary report. *Br J Plastic Surg* 2004;58:504-10.
36. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):173.e1-13.
37. Sheridan R, John T, Schulz, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, et al.: Long-term consequences of Toxic Necrolysis in children. *Pediatrics* 2002;109:174-8.
38. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013;98:998-1003.
39. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011;128:723-8.
40. Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 1998;16: 399-409.
41. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exper Immunol* 2000;119:225-30.
42. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:630-5.
43. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993;129:466-8.
44. Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol* 1995;131:544-51.
45. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* Aug 2007;91(8):1048-53.
46. Morel E, Escamochero S, Cabañas R, Díaz R, Fiandor A, Bellon T. CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Stevens-Johnson

- syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol* Mar 2010;125(3):703-10.
47. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162:1515-20.
 48. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei C, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Med* 2008;14:1343-50.
 49. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part II: prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):187.e1-187.e16.
 50. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schenider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Sci* 1998;282:490-3.
 51. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
 52. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: Effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-1215.
 53. Murata J, Riichiro A, Shimizu H. Increased soluble Fas Ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceeding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:992-1000.
 54. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:155-61.
 55. Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002;2:735-47.
 56. Bots M, Medema JP. Granzymes at a glance. *J Cell Sci* 2006;119:5011-4.
 57. Veugelers K, Motyka B, Goping IS, Shostak I, Sawchuk T, Bleackley RC. Granule-mediated killing by granzyme B and perforin requires a mannose 6-phosphate receptor and is augmented by cell surface heparan sulfate. *Mol Biol Cell* 2006;17:623-33.
 58. Keefe D, Shi L, Feske S, Massol R, Navarro F, Kirchhausen T, et al. Perforin triggers a plasma membrane-repair response that facilitates CTL induction of apoptosis. *Immunity* 2005;23:249-62.

59. Martin SJ, Amarante-Mendes GP, Shi L, Chuang TH, Casiano CA, O'Brien GA, et al. The cytotoxic cell protease granzyme B initiates apoptosis in a cell-free system by proteolytic processing and activation of the ICE/CED-3 family protease, CPP32, via a novel two-step mechanism. *EMBO J* 1996;15:2407-16.
60. Heibein JA, Goping IS, Barry M, Pinkoski MJ, Shore GC, Green DR, et al. Granzyme B-mediated cytochrome c release is regulated by the Bcl-2 family members bid and Bax *J Exp Med* 2000;192:1391-402.
61. Sutton VR, Davis JE, Cancilla M, Johnstone RW, Ruefli AA, Sedelies K, et al. Initiation of apoptosis by granzyme B requires direct cleavage of bid, but not direct granzyme B-mediated caspase activation. *J Exp Med* 2000;192:1403-14.
62. Sutton VR, Wowk ME, Cancilla M, Trapani JA. Caspase activation by granzyme B is indirect, and caspase autoprocessing requires the release of proapoptotic mitochondrial factors. *Immunity* 2003;18:319-29.
63. Goping IS, Sawchuk T, Rieger A, Shostak I, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes overcome Bcl-2 inhibition: Target cells contribute to their own demise. *Blood* 2008;111:2142-51.
64. Zhang D, Beresford PJ, Greenberg AH, Lieberman J. Granzymes A and B directly cleave lamins and disrupt the nuclear lamina during granule-mediated cytolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5746-51.
65. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson Syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:514-15.
66. Tewary P, Yang D, de la Rosa G, Li Y, Finn MW, Krensky AM, et al. Granulysin activates antigen-presenting cells through TLR4 and acts as an immune alarmin. *Blood* 2010;116(18):3465-74.
67. Har T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:39.
68. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Durmé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.
69. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007;62:1439-44.

70. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18:e121-33.
71. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-13.
72. Inamadar AC, Palit A. Acute skin failure: Concept, causes, consequences and care. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:379-85.
73. Roujeau JC, Revuz J. Intensive care in dermatology. In: Champion RH, Pye RJ, editors. *Recent Advances in Dermatology*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1990. p. 85-99.
74. Dhar S. Role of blood transfusion in the management of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1998;64:250-1.
75. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy of Stevens Johnson Syndrom/TEN. *Act Derm Venerol* 2007;87:144-8.
76. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Carlotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Rehabil* 2004;25:246-55.
77. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and futures directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
78. Valeyrie-Allanore L, Wolksenstein P, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, et al. Open trial in ciclosporin treatment of Stevens-Johnson Syndrom and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847-53.
79. Aihara Y, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Takahashi Y, et al. Toxic epidermal necrolysis in 4-year old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and iv immunoglobulin. *J Dermatol* 2012;951-2.
80. Gaieski DF, Mikkelsen ME. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. UpToDate 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults>
81. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589-97.

82. Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. *Adv Exp Med Biol* 1971;23:13-23.
83. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-34.
84. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840.
85. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 1996;24:1072.
86. Saha K. Toxic epidermal necrolysis: Current concepts in pathogenesis and treatment. *Cont Med Educ* 2000;66(1):10-7.
87. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40:463-75.
88. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
89. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:2408-16.
90. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin* 2010;26:567-75.
91. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581-614.
92. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: The hypress randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1775-85.
93. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:505-20.
94. Koekkoek WA., van Zanten AR. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract* 2016;31:457-74.
95. Dewar D, Butcher N, King K, Balogh Z. Post Injury Multiple Organ Failure. *Trauma* 2011;13(1):81-91.
96. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
97. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-

- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
98. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762-74.
 99. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gibrere JS. Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg* 1985;120(10):1109-15.
 100. Rotstein OD. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *J Trauma* 2003;54(Suppl. 5):203-6.
 101. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Banerjee A, Peterson VM. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery* 1995;118:358-65.
 102. Raoof M, Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial peptides are potent immune activators that activate human neutrophils via FPR-1. *J Trauma* 2010;68:1328-32.
 103. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 2006;368:157-69.
 104. Lee KM, Seong SY. Partial role of TLR4 as a receptor responding to damage-associated molecular pattern. *Immunol Lett* 2009;125:31-9.
 105. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-7.
 106. Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, van Griensven M, Martin M, Regel G. Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma* 1998;44:874-82.
 107. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8.
 108. Moore FA, Moore EE, Kim FJ, Banerjee A, Peterson VM. Post injury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery* 1995;118:358-65.
 109. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101:36-47.
 110. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36:691-709.

111. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Cloëz-Tayarani I, Fiiting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review. *J Endoxin Res* 2011;7:85-93.
112. Hietbrink F, Oudijk EJ, Braams R, Koenderman L, Leenen L. Aberrant regulation of polymorphonuclear phagocyte responsiveness in multitrauma patients. *Shock* 2006;26(6):558-64.
113. Eberhardt J, Bilchik A, Stojadinovic A. Clinical decision support systems: potential with pitfalls. *J Surg Oncol* 2012 Apr 01;105(5):502-10.
114. Carman MJ, Phipps J, Raley J, Li S, Thornlow D. Use of a clinical decision support tool to improve guideline adherence for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus: skin and soft tissue infections. *Adv Emerg Nurs J* 2011;33(3):252-66.
115. Townsend SR, Rivers E, Tefera L. Definitions for sepsis and septic shock. *JAMA* 2016;316(4):457-8.
116. Simpson SQ. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest* 2016;149(5):1117-8.
117. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De MA, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
118. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286(14):1754-8.
119. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care* 2008;12:R161.
120. Kassai B, Shah NR, Leizorovicza A, Cucherat M, Gueyffier F, Boissel JP. The true treatment benefit is unpredictable in clinical trials using surrogate outcome measured with diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 2005;58:1042-51.
121. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.
122. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New

- Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87.
123. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
124. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-4.
125. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper J, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
126. Whippy A, Skeath M, Crawford B, Adams C, Marelich G, Alamshashi M, et al. Kaiser Permanente's performance improvement system, part 3: multisite improvements in care for patients with sepsis. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2011;37:483-93.
127. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:958-64.
128. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012;262(3):751-64.
129. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-23.
130. Pittet D, Rangel-Fausto MS, Li N. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Int Care Med* 1995;21:302-9.
131. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 2010;50(6):814-20.
132. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17(1):67.

133. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
134. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
135. Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med* 2006;48:326-31.
136. Dellinger RP, Carlet JM, Mansur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-73.
137. Jones GR. Assessment criteria in identifying the sick sepsis patient. *J Infect* 1998;37(Suppl. 1):24-9.
138. Kellum J A, Angus DC. Genetic variation and risk of sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2003;69:245-53.
139. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:461-8.
140. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006;129:968-78.
141. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5.
142. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med* 2007;35:192-8.
143. Carlet J. Early goal-directed therapy of septic shock in the emergency room: who could honestly remain skeptical? *Crit Care Med* 2006;34:2842-3.
144. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
145. Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency

- department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:41-9.
146. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-92.
 147. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
 148. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140:1223-31.
 149. Angus DC, Carlet J. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med* 2003;29:368-77.
 150. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304:1787-94.
 151. Cady LD, Weil MH, Afifi AA, Michaels SF, Liu VY, Shubin H. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med* 1973;1:75-80.
 152. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-8.
 153. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
 154. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33:970-7.
 155. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007;33:1892-9.
 156. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
 157. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.

158. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2002;34:895-901.
159. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008;248:387-401.
160. Cox RA, Mlcak RP, Chinkes DL, et al. Upper airway mucus deposition in lung tissue of burn trauma victims. *Shock*. 2008;29:356-361.
161. Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN. Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. *Resuscitation*. 2000;45:91-6.
162. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 2007;11:R90.
163. Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma* 2001;50(3):510-5.
164. Fry DE, Pearlstein MD. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surgery* 1980;115:136-40.
165. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, et al. Sepsis syndrome; A valid clinical entity, Methylprednisolone, severe sepsis study group. *Clin Care Med* 1989;17:389-93.
166. Goodwin CW. Multiorgan failure, clinical overview of syndrome. *J Trauma* 1990;30:163-5.
167. Cain SM. Supply dependency of oxygen uptake in ARDS Myth & reality, *AM J Med Sci* 1984;288:119-24.
168. Tinly NL, Baily GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of ABD, Aortic aneurysm, an unsolved problem in post operative care. *Ann Surgery* 1973;178:117.
169. Meshulam-Derazon S, Nachumovsky S, Ad-El D, Sulkes J, Hauben DJ. Prediction of morbidity and mortality on admission to a burn unit. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(1):116-20.
170. Ashworth HL, Cubison TC, Gilbert PM, Sim KM. Treatment before transfer: the patient with burns. *Emerg Med J* 2001;18(5):349-51.
171. Garner JP, Heppell PSJ. Cerium nitrate in the management of burns. *Burns* 2005;31(5):539-47.

172. Rumbaugh KP, Colmer JA, Griswold JA, Hamood AN. The effects of infection of thermal injury by *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 on the murine cytokine response. *Cytokine* 2001;16(4):160-8.
173. Accardo Palumbo A, Forte GI, Pileri D, Vaccarino L, Conte F, D'Amelio L, et al. Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients. *Burns* 2012;38(2):208-13.
174. Sakallioğlu AE, Basaran O, Karakayali H, Özdemir BH, Yücel M, Arat Z, et al. Interactions of systemic immune response and local wound healing in different burn depths: an experimental study on rats. *J Burn Care Res* 2006;27(3):357-66.
175. Rehberg S, Enkhbaatar P, Cox RA, Traber DL. Coagulopathy after burn and smoke inhalation injury: the evidence is there, let's take advantage of it! *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72(4):1121-2.
176. Lavrentieva A. Replacement of specific coagulation factors in patients with burn: a review. *Burns* 2013;39(4):543-8.
177. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannou-Gaki G, Parlapani A, Thomareis O, et al. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med* 2008;34(4):700-6.
178. Lippi G, Ippolito L, Cervellin G. Disseminated intravascular coagulation in burn injury. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(4):429-36.
179. Kowal-Vern A, Gamelli RL, Walenga JM, et al. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *J Trauma* 1992;33(1):50-6.
180. Niedermayr M, Schramm W, Kamolz L, Andel D, Römer W, Hoerauf K, et al. Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns. *Burns* 2007;33(2):173-8.
181. Nisanci M, Eski M, Sahin I, İlhan S, Isik S. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. *Burns* 2010;36(3):397-402.
182. Walker FJ, Sexton PW, Esmon CT. The inhibition of blood coagulation by activated protein C through the selective inactivation of activated factor V. *Biochim Biophys Acta* 1979;571(2):333-42.
183. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17(1):S1-5.
184. Yarbrough DR 3rd. Experience with toxic epidermal necrolysis treated in a burn center. *J Burn Care Rehabil* 1996;17(1):30-3.

185. Rabito SF, Sultana S, Konefal TS, Candido KD. Anesthetic management of toxic epidermal necrolysis: report of three adult cases. *J Clin Anesth* 2001;13(2):133-7.
186. Ahmad S. Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. *Chest* 1995;108(2):586.
187. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 2007;46(10):1092-4.
188. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
189. Imahara SD, Holmes JH 4th, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, et al. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *J Burn Care Res* 2006;27:270-5.
190. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J* 2008;84:60-5.
191. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(2):153-9.
192. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):181-200.
193. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):992-1000.
194. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012;78(1):1-8.
195. Rodriguez-Gaspar, M, Santolaria, F, Jarque-Lopez, A, Gonzales-Reimers, E, Milena, A, de la Vega, MJ et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine* 2001;15:232-6.
196. Qureshi SS, Lewi, SM, Gan, VA, Treache, D, Davi, BH, Brown KA. Increased distribution and expression of CD64 on blood polymorphonuclear cells from patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Clin Exp Immunol* 2001;125:258-65.
197. Mahar PD, Wasiak J, Paul E, Watters DA, Kirby J, Gin D, Marsh P, Cleland H. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre. *Burns*. 2014;40:1743-7
198. Cartotto R, Greenhalgh DG, Cancio C. Burn State of the Science: Fluid Resuscitation. *J Burn Care Res*. 2017 May/Jun;38(3):e596-e604.

199. Galeiras R, Lorente JA, Pérttega S, Vallejo A, Tomicic V, de la Cal MA, Pita S, Cerdá E, Esteban A. A model for predicting mortality among critically ill burn victims. *Burns*. 2009 Mar;35(2):201-9. doi: 10.1016/j.burns.2008.07.019. Epub 2008 Nov 18.
200. Lorente JA, Ezpeleta A, Esteban A, Gordo F, de la Cal MA, Díaz C, Arévalo JM, Tejedor C, Pascual T. Systemic hemodynamics, gastric intramucosal PCO₂ changes, and outcome in critically ill burn patients. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1728-35.
201. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23:87
202. Lorente JA, Amaya-Villar R. Update in the management of critically ill burned patients. *Med Intensiva*. 2016 Jan-Feb;40(1):46-8. doi: 10.1016/j.medin.2015.10.009.
203. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*. 2000;48:473-8
204. García-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, García-Frade LJ, Alvarado R, Arévalo JM, Navarro JL, Esteban A. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res*. 1998;89:59-64
205. Arévalo JM, Lorente JA, Esteban A. The balance between oxygen supply and demand in the intestine can be assessed by measuring the difference between arterial and intramucosal PCO₂ (P[t-a]CO₂), estimated by means of a gastric tonometer. *J Trauma*. 1998;44:569.
206. Pruitt BA. Burn treatment for the unburned. *JAMA* 1983; 257: 2207-2208.
207. Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R, Tomicic V, Zamora J, Cerdá E, de la Cal MA, Esteban A. Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock*. 2009;31:125-31
208. de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, van Saene HK, Gómez-Santos D, Negro E, Lorente JA. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg*. 2005;241:424-30.

209. López-Rodríguez L, de la Cal MA, García-Hierro P, Herrero R, Martins J, van Saene HK, Lorente JA. Selective Digestive Decontamination Attenuates Organ Dysfunction in Critically Ill Burn Patients. *Shock*. 2016;46:492-497
210. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:149
211. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77
212. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R; ARISE Investigators. Potential Impact of the 2016 Consensus Definitions of Sepsis and Septic Shock on Future Sepsis Research. *Ann Emerg Med*. 2017 Jun 7. pii: S0196-0644(17)30423-7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.04.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28601273
213. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL; Intensive Care Over Nations Investigators. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med*. 2017;45:386-394).
214. Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, Kushimoto S, Saitoh D, Hayakawa M, Ogura H, Murata K, Hagiwara A, Sasaki J, Matsuoka T, Uejima T, Morimura N, Ishikura H, Takeda M, Kaneko N, Kato H, Kudo D, Kanemura T, Shibusawa T, Hagiwara Y, Furugori S, Nakamura Y, Maekawa K, Mayama G, Yaguchi A, Kim S, Takasu O, Nishiyama K. Development of Novel Criteria of the "Lethal Triad" as an Indicator of Decision Making in Current Trauma Care: A Retrospective Multicenter Observational Study in Japan. *Crit Care Med*. 2016 Sep;44(9):e797-803

10.0 ANEXOS

10.1 Glosario de Tablas.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Tabla 2. Riesgo atribuido por el algoritmo ALDEN y por análisis de casos-contróles a partir de las exposiciones observadas en el estudio EuroSCAR. Fuente: Sassolas et al 2010.

Tabla 3. Criterios de puntuación en la escala SOFA.

Tabla 4. Criterios qSOFA.

Tabla 5. Puntuación SCORTEN de severidad de NET.

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de pacientes con NET.

Tabla 7. Fármacos implicados en el desarrollo de NET.

Tabla 8. Características del episodio de NET.

Tabla 9. Tiempo de estancia de los supervivientes (n=68) y no supervivientes (n=16).

Tabla 10. Disfunción de órganos en la población general (n=84).

Tabla 11. Resucitación con fluidos en la población general (n=84).

Tabla 12. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación en la población general (n=84).

Tabla 13. Características clínicas de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Tabla 14. Características clínicas de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Tabla 15. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Tabla 16. Disfunción de órganos en pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Tabla 17. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Tabla 18. Resucitación con fluidos de la población de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68): resucitación con fluidos.

Tabla 19. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación de la población de pacientes no supervivientes precoces (n=2) y el resto de la población (n=82).

Tabla 20. Variables bioquímicas relacionadas con la resucitación de pacientes no supervivientes tardíos (n=14) y supervivientes (n=68).

Tabla 21. Área bajo la curva ROC de variables clínicas para discriminar la mortalidad tardía.

Tabla 22. Área bajo la curva ROC de disfunción de órganos para discriminar la mortalidad tardía.

Tabla 23. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación con fluidos para discriminar la mortalidad tardía.

Tabla 24. Área bajo la curva ROC de variables bioquímicas relacionadas con la resucitación con fluidos para discriminar la mortalidad tardía.

Tabla 25. Disfunción cardiovascular: comparación de variables clínicas.

Tabla 26. Disfunción cardiovascular: comparación de disfunción de órganos.

Tabla 27. Disfunción cardiovascular: comparación de variables relacionadas con la resucitación con fluidos.

Tabla 28. Disfunción cardiovascular: comparación de variables relacionadas con la resucitación con fluidos.

Tabla 29. Propiedades diagnósticas de mortalidad tardía (n=14) de diferentes variables relacionadas con la resucitación con fluidos: valores discriminatorios.

Tabla 30. Propiedades diagnósticas de mortalidad tardía (n=14) de diferentes variables bioquímicas relacionadas con la resucitación: valores discriminatorios.

Tabla 31. Mortalidad de pacientes con NET (n=82) dependiendo del valor de corte de ciertas variables relacionadas con la resucitación.

Tabla 32. Relación entre la ratio (ingresos/diuresis) (día 2) y el pH arterial (día 1).

10.2 Glosario de Figuras.

Figura 1. Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) en torso anterior y posterior con erosiones en la mucosa oral.

Figura 2. Histología.

Figura 3. Variables demográficas y disfunción de órganos en pacientes con NET.

Figura 4. Riesgo de mortalidad asociado con cada disfunción de órgano.

Figura 5. Resucitación de enfermos con mortalidad precoz: diuresis.

Figura 6. Resucitación de enfermos con mortalidad precoz: otras variables relacionadas con la resucitación.

Figura 7. Resucitación de enfermos con mortalidad tardía: diuresis.

Figura 8. Resucitación de enfermos con mortalidad tardía: otras variables relacionadas con la resucitación.

Figura 9. Resucitación de enfermos con mortalidad precoz: variables bioquímicas.

Figura 10. Resucitación de enfermos con mortalidad tardía: variables bioquímicas.

Figura 11. Área bajo la curva ROC de diferentes variables clínicas, de disfunción de órganos y relacionadas con la resucitación para discriminar la mortalidad tardía.

Figura 12. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación (ingresos y diuresis) para discriminar la mortalidad tardía.

Figura 13. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación (balance [ingresos – diuresis] y ratio [ingresos / diuresis]) para discriminar la mortalidad tardía.

Figura 14. Área bajo la curva ROC de variables relacionadas con la resucitación (variables bioquímicas) para discriminar la mortalidad tardía.

Figura 15. Área bajo la curva ROC de variables seleccionadas (clínicas, de disfunción de órganos y relacionadas con la resucitación) para discriminar la mortalidad tardía.

Figura 16. Área bajo la curva ROC de variables seleccionadas (clínicas y relacionadas con la resucitación) para discriminar la mortalidad tardía.

Figura 17. Disfunción cardiovascular. Características clínicas de los pacientes.

Figura 18. Disfunción cardiovascular: disfunción de órganos.

Figura 19. Disfunción cardiovascular: cambio en la disfunción de órganos.

Figura 20. Disfunción cardiovascular. Resucitación con fluidos: diuresis.

Figura 21. Disfunción cardiovascular. Resucitación con fluidos: ingresos, balance y ratio.

Figura 22. Disfunción cardiovascular. Variables bioquímicas.

10.3 Protocolo manejo inicial de los pacientes con sospecha de NET en la UGQ

PROTOCOLO DE MANEJO INICIAL DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE LYELL DE LA UNIDAD DE GRANDES QUEMADOS DEL HOSPITAL DE GETAFE

1.- Anamnesis: recogida de la historia Clínica General, preguntando específicamente por fármacos administrados en el último mes, especialmente entre 7-15 días antes del desarrollo de la enfermedad.

2.- Exploración

2.1.- Lesiones dérmicas Se valora la extensión con el Servicio de Cirugía Plástica; lesiones dérmicas con desprendimiento epidérmico (signo de Nikolsky positivo).

2.2.- Afectación de Mucosas: La necrolisis epidérmica tóxica suele afectar a las mucosas con epitelio estratificado: orofaríngea, rectal, genital, ocular. También se han descrito lesiones esofágicas y traqueales (epitelio de transición).

3.- Exámenes complementarios:

3.1.- Ingreso de paciente en UCI: Se seguirá el protocolo PETICIONES RUTINARIAS de la Unidad de Grandes Quemados (UGQ)

3.2- Día 1: serologías VIH; Hemocultivos para la realización de suero autólogo al banco de tejidos.

3.2.- Informes de Otros Especialistas: Servicios de Dermatología, Oftalmología, Ginecología.

4.- Realización de biopsia

4.1.- En todos los casos: Servicio de Dermatología. La biopsia debe comprender epidermis, por eso es preferible la biopsia en los márgenes de las lesiones

4.2- En caso de diagnóstico histopatológico establecido: se valorará si es suficiente esa información y se consultará al servicio de Anatomía Patológica por si pueden confirmar el informe llamando al Servicio de Anatomía Patológica del Centro en el que se hizo el estudio.

5.- Tratamiento inicial: retirada siempre que sea posible todos los medicamentos que el/la enfermo/a tomara en las 3 semanas anteriores al comienzo de la aparición de las lesiones. **Es incorrecto asignar el síndrome a un solo medicamento**, salvo que exista una evidencia clínica fuerte.

5.2.- El Servicio de Cirugía Plástica decidirá la necesidad de cobertura con Biobrane.

5.3.- Se canalizará una vía central o central de inserción periférica. Se colocará Sonda vesical para controlar diuresis y prevenir la posible aparición de sinequias.

5.4.- Se administrarán los líquidos i.v. que precise el/la enfermo/a, teniendo en cuenta: Existen pérdidas insensibles elevadas por la pérdida epidérmica; no se precisa una resucitación formal como la del enfermo quemado. Como guía puede ser útil mantener diuresis $\geq 0,5$ ml/kg peso/hora.

5.5.- Manejo del dolor: la NET es, en general, muy dolorosa: la mayoría de los pacientes precisarán analgesia con opiáceos (morfina o fentanilo).

Las curas se harán bajo anestesia general (ketamina) salvo que el/la enfermo/a la tolere con analgesia.

5.6. Nutrición: En los enfermo sin signos de desnutrición no es urgente la nutrición en los primeros 5 días. *Se valorará la administración progresiva de batidos hiperproteicos, y preparados similares.* Si persiste la imposibilidad de nutrirse por vía oral, o de administración de la descontaminación digestiva selectiva, por las lesiones mucosas de colocará una sonda (Freka) de 9 French de poliuretano/silicona. Rara vez son útiles los geles anestésicos orales.

Se establece la nutrición parenteral en aquellos casos en los que la nutrición enteral no fue posible (disfunción multiorgánica, afectación de la integridad de la vía digestiva, desnutrición severa, ausencia de tolerancia enteral prolongada,...)

5.7.- Descontaminación digestiva selectiva según protocolo

5.8.- Lesiones dérmicas: *Limpieza simple con antiséptico* (riegos con clorhexidina al 0.5% o toallitas bañadas en clorhexidina), sin desbridamiento intenso mecánico (no frotar). La cobertura se hará según el criterio del Servicio de Cirugía Plástica. bien pudiendo ser material de piel sintética, Biobrane, plata nanocristalina (Acticoat) u otro tipo solución de plata que estuviera indicada. La pulverización de agua y/o suero salino estéril sobre las lesiones se estableció en aquellos casos que fuera necesario la hidratación de las superficies afectadas. La cobertura se cambió cada 48-72h bajo supervisión del servicio de Cirugía Plástica para evitar la infección de las zonas afectadas y la afectación sistémica por la misma.

5.9.- Lesiones de mucosa oral: *se lavarán con solución de clorhexidina 0,12 % (Cariax) una vez por turno*, antes de administrar la pasta orofaríngea de la descontaminación digestiva selectiva. *Se procurará no forzar el desprendimiento de "costras".*

5.10.- Ojos: *Hasta que el Servicio de Oftalmología prescriba el tratamiento se seguirá el siguiente protocolo:* Eritromicina pomada oftálmica c/8h; Ciclosporina colirio 2% c/8h

Suero autólogo (cuando esté disponible) c/4 horas; VitA Pos alterno con pomada de eritromicina.

5.12.- Lesiones de la mucosa genital. Servicio de Ginecología. En general no precisan tratamiento urgente. Se valorarán las lesiones en el prepucio por si precisan tratamiento con lubricantes para prevenir sinequias.

5.11.- Ciclosporina iv a dosis de 1-1.3 mg/kg al día dividido en dos dosis al día. Ajustar la dosis en función de aclaramiento de creatinina.

5.12.- En los casos, poco frecuentes, que cursen con *Neutropenia* se valorará la administración de factor estimulante de colonias según protocolo habitual.

